Untersuchungen über Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse bei neueren Sulfonamiden, speziell unter Berücksichtigung der Nieren-Clearance

Siegfried Preuschoff

1962

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. H. Schwiegk

Untersuchungen über Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse bei neueren Sulfonamiden, speziell unter Berücksichtigung der Nieren-Clearance

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Siegfried Preuschoff
aus Falkenstein / Vogtl.

München 1962

A. Schubert, München 5, Corneliusstr. 21 · Telefon 221777

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Privatdozent Oberarzt Dr. W. LANG
Correferent:	Professor Dr. H. SCHWIEGK
Dekan:	Professor Dr. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 17.7.1962

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. Überblick über die moderne Entwicklung der Sulfonamidtherapie, speziell unter Berücksichtigung der Kombinations- und Depotsulfonamide. 5

B. Übersicht über die bisher vorliegenden Ergebnisse bezüglich Resorption und Ausscheidung moderner Sulfonamide. 12

C. Eigene Untersuchungen

1. Methode der Sulfonamidbestimmung nach Bratton-Marshall. 18

2. Darstellung der Versuchsergebnisse: Blutspiegeluntersuchungen, Ausscheidung im Urin, Nieren-Clearance. 21

D. Diskussion der Ergebnisse. 29

E. Zusammenfassung 32

F. Anhang: Tabellen und Abbildungen, Schrifttumsverzeichnis. 34

Die Gegenüberstellung zweier charakteristischer neuer Sulfonamidpräparate, eines Kombinationssulfonamids, das Sulfadiazin, Sulfamerazin, Sulfaaethylthiodiazol zu gleichen Teilen enthält (Ornal) und eines Depotsulfonamids, das chemisch ein substituiertes Sulfanilidodiazin (Pallidin) darstellt, ist die Aufgabe der vorliegenden Arbeit.

A. Überblick über die moderne Entwicklung der Sulfonamidtherapie, speziell unter Berücksichtigung der Kombinations- und Depotsulfonamide

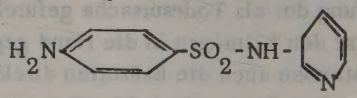
Die Chemotherapie der akuten bakteriellen Infektionen wurde 1932 durch die Entdeckung der Heilwirkung der Sulfonamide eingeleitet. Grundlage für diese Entdeckung war die Beobachtung von Domagk, dass sulfonamidhaltige Verbindungen, die von F. Mietzsch und I. Klarer synthetisiert worden waren, einen bakteriostatischen Effekt bei der Streptokokkensepsis der Maus ausüben.

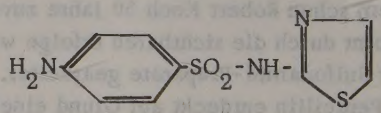
Das p-Amino-benzol-sulfon-amid, von dem wir heute wissen, dass es der bakteriostatisch wirksame Grundkörper fast aller therapeutisch wirksamer Sulfonamide ist, war seit langem bekannt als Grundkörper von Azofarbstoffen. Doch kannte niemand seine bakteriostatische Eigenschaft. Das erste wirksame Sulfonamid, durch dessen Heilwirkung am infizierten Tier die Aufmerksamkeit der Forscher auf diesen bakteriostatisch wirksamen Stoff gelenkt wurde, war das Prontosil, das 4-Sulfonamido-2,4-diamino-azo-benzol. 1935 wurden die ersten Erfolge am Menschen bei Streptokokkeninfektionen mit Prontosil veröffentlicht. Ein wirksames Mittel zur Bekämpfung des als Todesursache gefürchteten Puerperalfiebers und des septischen Aborts war den Klinikern in die Hand gegeben. Das Ziel, nach den Spirochäten und Protozoen auch die Bakterien direkt bakteriostatisch beeinflussen zu können, an dem schon Robert Koch 50 Jahre zuvor gearbeitet hatte, war damit erreicht. Angespornt durch die sichtbaren Erfolge wurde in aller Welt an der Synthese verbesserter Sulfonamid-Präparate gearbeitet. Etwa zur gleichen Zeit wurde von Fleming das Penicillin entdeckt auf Grund einer von ihm 1929 gemachten Beobachtung, dass in der Umgebung von einer Penicillium-Kolonie, die seine mit Staphylokokken beimpften Agarplatten verunreinigt hatte, keine Staphylokokken wuchsen. In Zusammenarbeit mit Cham und Florey gelang es ihm, den Wirkstoff Penicillin zu isolieren. Dem Penicillin folgte die Entdeckung weiterer therapeutisch wirksamer Antibiotica, vor allem der sogen. Breitspektrum-Antibiotica. Durch diese bakteriostatisch äusserst wirksamen Präparate wurden die Sulfonamide stark in den Hintergrund gedrängt.

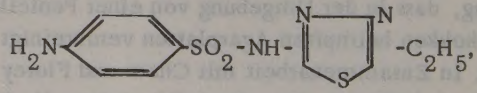
Erst in den letzten Jahren ist den Sulfonamiden wieder erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt worden. A. M. Walter spricht von einer Renaissance der Sulfonamide Was sind die Gründe für diese erneute Zuwendung? Mit A. M. Walter möchten wir als ersten Grund die Entwicklung optimaler Sulfonamid-Präparate und Sulfonamid-Kombinationen mit günstigeren antibakteriellen sowie klinisch pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften anführen. Ein zweiter Grund ist die Beobachtung, dass im Wirkungsbereich der Sulfonamide resistente Erregertypen im Gegensatz zu den Antibiotika eine Seltenheit darstellen. Ein dritter Grund ist die geringe Beeinflussung der körpereigenen Bakterienflora durch die Sulfonamide im Vergleich zu den Antibiotika. Viertens stellt eine sorgfältige Abgrenzung und Beschränkung der Sulfonamidindikationsgebiete gegenüber denen der Antibiotika den Wirkungsbereich der Sulfonamide heraus. Nicht zuletzt haben die Erfolge mit Kombinationspräparaten von Sulfonamiden mit Antibiotika gezeigt, dass nicht in der Rivalität, sondern in fruchtbarem Nebeneinander Antibiotika und Sulfonamide in der Front im Kampf gegen die bakteriellen Infektionen stehen müssen.

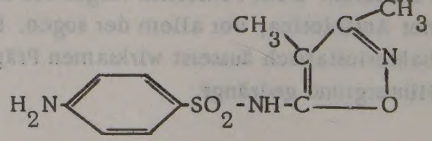
Auf den erstgenannten Punkt, der für die erneute Zuwendung zu den Sulfonamiden entscheidend ist - Entwicklung optimaler Sulfonamidpräparate und Sulfonamid-Kombinationen mit günstigeren antibakteriellen sowie klinisch pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften -, möchten wir im folgenden noch eingehen.

Kurz einige Bemerkungen zur chemischen Struktur der Sulfonamide: Die Synthese neuer Sulfonamidpräparate ging von der Erkenntnis aus, dass die Wirkung des Protosils an das Vorhandensein der p-Amino-benzol-sulfonamid-Gruppe im Molekül geknüpft ist, die schon als solche wirksam ist. Eine Steigerung der chemotherapeutischen Wirksamkeit wurde durch die Substitution der Sulfonamidgruppe mit Hilfe heterozyclischer Reste erzielt. So entstand

das Sulfapyridin ("Eubasin") 

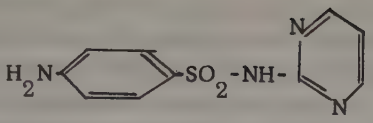
das Sulfathiazol ("Eleudron") 

das Sulfaaethylthiodiazol ("Globucid") 

das Sulfisoxazol ("Gantrisin") 

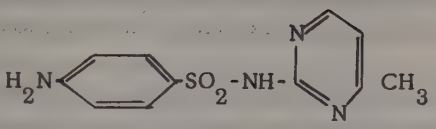
die Sulfapyrimidinpräparate, nämlich

das 2-(p-Aminobenzol-sulfonamido-)pyrimidin ("Sulfadiazin")



und

das 2-(p-Aminobenzol-sulfonamido-)-4-methyl-pyrimidin ("Sulfamerazin")



Von den über 5000 synthetisierten Sulfomanidverbindungen haben praktisch nur ein Dutzend langjähriger experimenteller und klinischer Prüfung standgehalten. Sie stehen heute als sogen. "Spitzensulfonamide" zur Bekämpfung bakterieller Infektionen zur Verfügung. Zu ihnen gehören die oben angeführten.

Über die Wirkungsweise der Sulfonamide ist zu sagen, dass sie bakteriostatisch wirken, d.h. sie hemmen das Bakterienwachstum. Die Sulfonamide besitzen breites bakterielles Wirkungsspektrum, wobei eine Spezifität gegenüber bestimmten Bakterienarten fehlt. So sind Streptokokken, Staphylokokken, Gonokokken, Meningokokken, Pneumokokken, sowie gramnegative Keime, besonders Coli- und Ruhrbakterien, Proteus- und Pyocyaneus-Keime gegen Sulfonamide empfindlich. Hinsichtlich der Wirkungsintensität der verschieden substituierten Sulfonamidpräparate auf die einzelnen Erreger ist dabei zu bemerken, dass einzelne Vertreter auf bestimmte Erreger stärker wirken als auf andere, was wohl darauf zurückzuführen ist, dass nicht nur der durch die Sulfonamidgruppe bedingte Wirkungsmechanismus die Spezifität des bakteriostatischen Effektes bestimmt, sondern dass daran der Substituent wesentlichen Anteil hat. So sind nach Arbeiten von Rentchnik Pyrazolderivate wie das 3-(p-Aminobenzolsulfonamido)-2-phenyl-pyrazol ("Orisul") und das 3-(p-Aminobenzolsulfonamido)-2-phenyl-5-methyl-pyrazol ("Sulfamethylphenylpyrazol") weitaus am wirksamsten gegenüber der Streptokokkensepsis der Maus, während Pyridazinpräparate wie Sulfachlorpyridazin oder Sulfamethoxypyridazin stark unterlegen sind. Umgekehrt spricht eine durch Colibakterien hervorgerufene Sepsis ungleich besser auf die Pyridazinpräparate an als auf die Pyrazolpräparate. Gegenüber Pasteurella avicida weisen Sulfamethoxypyridazin und Sulfamethylphenylpyrazol eine gute Wirkungsintensität auf, während Sulfachlorpyridazin und Sulfaphenazol hier geringer wirksam sind.

Bei den Infektionen mit anaeroben Keimen, den Gasödembakterien und Tetanusbazillen, hat sich als bestes Sulfonamidpräparat das Marfanil (p-Aminome-

thylbenzolsulfonamid) und das ähnlich gebaute Marbadal (ein Sulfathiocarbamidderivat) erwiesen.

Hinsichtlich des therapeutischen Anwendungsgebietes gehört die Lobärpneumonie zu den sichersten Sulfonamidindikationen. Obwohl durch Penicillin vorübergehend verdrängt, sind heute die Sulfonamide wieder in den Vordergrund gerückt. Denn es hat sich als ratsam erwiesen, die Anwendung des Penicillin nicht zu weit über den Rahmen der gegebenen Notwendigkeiten hinaus vorzunehmen und hierdurch auf die Dauer seine Anwendungsmöglichkeiten innerhalb seiner Hauptanwendungsgebiete - infolge Ausbildung von Allergien - einzuschränken.

Als sehr erfolgreich erwiesen sich die Sulfonamide bei der Meningitis epidemica. Bei dieser Erkrankung sind die Sulfonamide nicht durch die Antibiotica übertroffen worden. Dies beruht einmal auf der hohen Diplokokkenwirksamkeit der Sulfonamide und zum anderen auf den bakteriostatisch hochwirksamen Sulfonamidkonzentrationen im Liquor cerebrospinalis infolge der gesteigerten Permeabilität der Liquorschranke durch entzündliche Veränderungen der Meningen.

Eine weitere Domäne der Sulfonamide ist das Ulcus molle. Auch hier sind sie nicht durch die Antibiotika erreicht worden. Ausserdem ist durch die Sulfonamide im Gegensatz zu den Antibiotika eine Maskierung einer gleichzeitigen Lues nicht zu befürchten.

Gegenüber Toxoplasmose, oft unter dem Bild der Lungenentzündung verlaufend, haben sich besonders die Pyrimidinpräparate bewährt.

Schliesslich sei noch die Infektion der Gallenwege und ableitenden Harnwege, speziell mit Colibakterien, Proteus- und Pyocyaneuskeimen erwähnt, wo die Sulfonamide am wenigsten durch die Antibiotika verdrängt werden, was einerseits auf der polyvalenteren Wirkung der Sulfonamide und andererseits auf einer beobachteten Resistenz der Proteus- und Pyocyaneusstämme gegenüber Antibiotika beruht.

Beim Vergleich der einzelnen Spitzensulfonamide untereinander heben sich die beiden Sulfapyrimidinpräparate "Sulfadiazin" und "Sulfamerazin" hinsichtlich ihrer Wirksamkeit aus der Reihe der übrigen Präparate heraus. Weder im Tierexperiment (Staphylokokken- und Pneumokokkeninfektion) noch in der klinischen Praxis sind sie von den anderen Präparaten erreicht worden.

Einen weiteren Fortschritt haben in der modernen Sulfonamidtherapie die Kombinationssulfonamide gebracht. Grundsätzlich versteht man darunter die Mischung von 2 oder 3 der erwähnten Spitzenpräparate. So besteht z.B. das Triple-Sulfonamid aus Sulfadiazin, Sulfamerazin und Sulfamethazin, das Pluriseptal aus Sulfamerazin (40 %) und Sulfamethazin (60 %), das Supronal aus Sulfamerazin und Marbadal (Sulfathio-carbamid-4-Aminomethyl-benzol-sulfonamid). Der Fortschritt dieser Kombinationspräparate besteht vor allem in der additiven bakteriostatischen Wirksamkeit der Einzelkomponenten und der Verbreiterung des

Wirkungsspektrums. Dies wird besonders deutlich am Supronal, dessen Marbadalkomponente gegen die anaeroben Keime gerichtet ist. Seine Anwendung erweist sich z.B. bei Wundinfektionen als günstig, die durch Aerobier, Anaerobier oder eine Mischinfektion verursacht sein kann, ausserdem bei pulmonalen Affektionen unspezifischer Natur wie Lungenabszess, Lobärpneumonie und Bronchopneumonie.

Ein weiterer Vorteil der Kombination von Sulfonamidpräparaten besteht in der Addition der Serumkonzentration der Einzelkomponenten, wobei sich die Einzelkomponenten des Gemisches hinsichtlich Resorption und Ausscheidung gegenseitig nicht beeinflussen: Sulfonamide (Einzelpräparate) werden aus dem Blut im Sinne eines einfachen exponentiellen Zeitgesetzes eliminiert (Dost, Druckrey, Teorell). Unter der Annahme, dass die Komponenten eines Sulfonamidgemisches sich in ihrer Ausscheidung gegenseitig nicht beeinflussen, ergeben sich auch für die Elimination von Kombinationspräparaten einfache mathematische Zeitgesetze (Dost). Diese hypothetische Überlegung konnte Portwich und Büttner experimentell nachweisen, womit bewiesen ist, dass sich die Serumkonzentration einer jeden Komponente eines Sulfonamidgemisches so verhält, als ob die andere Komponente nicht vorhanden wäre. Das bedeutet also, dass die Einzelkomponenten unabhängig voneinander verschieden rasch resorbiert und ausgeschieden werden, so dass bei geeigneter Zusammenstellung nicht nur ein durch Addition erhöhter, sondern auch rasch ansteigender und lang anhaltender Blutspiegel erreicht werden kann. Als Beispiel hierfür möchte ich das Triple-Sulfonamid (Sulfadiazin, Sulfamerazin und Sulfamethazin) anführen. Diese Sulfonamidkombination erreicht nach Gabe von 4 g infolge rascher Resorption bei Menschen nach 4 Std. ein Maximum von 12 - 15 mg% im Blut. 24 Stunden nach der Gabe liegt der Spiegel immer noch oberhalb einer Konzentration von 10 mg%.

Die Unabhängigkeit der Einzelkomponenten eines Sulfonamidgemisches hat weiterhin einen entscheidenden Fortschritt in der Löslichkeit der Sulfonamidpräparate gebracht. Die gute Löslichkeit der Sulfonamide in den sauren p_H-Bereichen des menschlichen Urins ist wegen der Vermeidung der Auskristallisation der Sulfonamidpräparate und ihrer Acetylverbindungen in den Nierentubuli von grosser Bedeutung. Durch die Kombination der Einzelkomponenten ist es gelungen, bei erhaltener therapeutischer Wirksamkeit die Löslichkeit so zu steigern, dass die Gefahr einer Auskristallisation gebannt ist. Dies zeigt wiederum deutlich das Triple-Sulfonamid, das in allen physiologisch vorkommenden p_H-Bereichen des menschlichen Urins (p_H 5,0 - 7,0) eine genügende Löslichkeit mit 100 mg% für freies Triple Sulfonamid und über 100 mg% des acetylierten Anteils aufweist im Gegensatz zu den Einzelkomponenten Sulfadiazin, Sulfamerazin und Sulfamethazin.

Damit ist durch die Verwendung der Sulfonamide in Kombinationsform eine wesentliche der schädlichen Nebenwirkungen gebannt. Von den anderen bei Sulfonamidtherapie beobachteten Nebenwirkungen wie hämatoxische Erscheinungen

(Leukopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie) und allergische Reaktionen (urticarielle Exantheme und Erytheme) sind infolge der Reduzierung der Dosis der Einzelkomponenten bei Verabreichung eines Sulfonamidgemisches selten geworden. Erklärbar ist dies dadurch, dass die Überempfindlichkeitsreaktionen nicht gegen die Sulfanil-amidgruppe, sondern gegen die Nebengruppen gerichtet sind.

In dem Bestreben, die Dosis, die zur Erzielung einer Heilwirkung notwendig ist, so niedrig wie möglich zu halten (sie beträgt bei den Kombinationspräparaten immer noch mindestens 4 g) und die Wirkungsdauer, die entscheidend ist für einen gleichmässigen, ununterbrochenen bakteriostatischen Effekt, zu steigern, wurden in den letzten Jahren Präparate durch weitere Veränderung der molekularen Struktur geschaffen, deren gemeinsames Kennzeichen die Depotwirkung ist. Als Beispiel für Depotsulfonamide möchte ich das Sulfadimethoxin, das Sulfamethoxypyridazin (bekannt unter dem Firmennamen Lederkyn) und das Sulfaphenylpyrazol (Orisul) anführen. Der Mechanismus der Depotwirkung kann erstens auf einer verzögerten Resorption beruhen. Eine Resorptionsverzögerung aus dem Magen-Darm-Kanal kann einmal durch eine geringe Wasserlöslichkeit des Sulfonamidpräparates bedingt sein. Solche schwer wasserlöslichen Präparate wurden auch geschaffen, z.B. das Succinyl-Sulfathiazol oder das Phthalyl-Sulfathiazol, Präparate, die besonders bei infektiösen Darmerkrankungen angewendet wurden. Eine andere Methode zur Verlangsamung der Darmresorption besteht in einem Überzug der mikronisierten Sulfonamidteilchen mit Fettsubstanzen. Auf dieser Methode entwickelt Sulfa-Perlongit seine Depotwirkung. Durch den Fettüberzug wird das ihm zugrundeliegende Spitzensulfonamid "Globucid" langsam aus dem Darm resorbiert.

Der Depoteffekt kann zweitens auf einer verzögerten Ausscheidung beruhen, und zwar entweder auf einer besonders starken Gewebsaffinität des Sulfonamidpräparates oder auf einer verzögerten renalen Exkretion. Die Depotwirkung von Sulfadimethoxin, Sulfamethoxypyridazin (Lederkyn) und Sulfaphenylpyrazol (Orisul) scheint in erster Linie auf letzterem Vorgang zu beruhen, also auf einer verzögerten renalen Exkretion. Der Beweis dafür ist die ausgesprochen niedrige Clearance dieser Präparate, die bei Sulfamethoxypyridazin z.B. nur 2 - 3 ccm/min beträgt, im Gegensatz zu einem Sulfapyrimidinpräparat, das eine Clearance bis zu 40 ccm/min aufweist. Für die Verzögerung der renalen Ausscheidung gibt es zwei Erklärungsmöglichkeiten: Einmal die Annahme einer starken Rückresorption des Sulfonamids aus dem Glomerulusfiltrat, zum anderen eine langsame Sekretion des Sulfonamids durch die Tubulusepithelien infolge einer starken Eiweissbindung der Sulfonamide, so dass die Niere nur schwer in der Lage ist, die Sulfonamide zu eliminieren.

Der Effekt der verzögerten Nierenausscheidung ist der langanhaltende Blutspiegel und die niedrige Sulfonamiddosis zu dessen Erhaltung. So erreicht das Sulfaphenazol (Orisul) sein Blutspiegelmaximum innerhalb von 3 - 6 Stunden. Die Halbwertszeit beträgt 12 - 18 Stunden. Die Erhaltungsdosis zur Aufrechterhaltung eines Blutspiegels von 7 - 11 mg% beträgt 0,5 - 1 g pro die.

Vergleicht man die zur Aufrechterhaltung eines therapeutischen Blutspiegels notwendige tägliche Dosis der Depot-Sulfonamide, die auf einer enteralen Resorptionsverzögerung beruhen, wie das Sulfaperlongit, mit den Präparaten mit Depoteffekt auf einer renalen Ausscheidungsverzögerung, so fällt die hohe Dosis des Sulfaperlongits mit 4 g pro Tag gegenüber der Erhaltungsdosis von 0,5 - 1 g bei Sulfaphenazol und Sulfamethoxypyridazin auf. Ein Grund dafür ist nicht zuletzt in der fehlenden Kumulation des Sulfaperlongits zu sehen.

Die Kumulation nämlich ist ein weiterer typischer Effekt der verlangsamten Nierenausscheidung, wie man sie bei Sulfamethoxypyridazin bei Dosen von 0,5 g pro Tag beobachten kann. Der Kumulationseffekt besteht darin, dass die Plasmakonzentration ständig zunimmt, so dass am 5. Tag ein zwei- bis viermal höherer Blutspiegel vorliegen kann als am ersten Tag.

Die Reduktion der Dosis der Depotsulfonamide ist zweifellos ein Fortschritt. Birgt sie doch die Verringerung der Nebenwirkungen in sich. Trotzdem muss dabei berücksichtigt werden, dass die Substanzen der Depotsulfonamide eine erheblich höhere Toxizität im Tierversuch im Vergleich zu den Spitzensulfonamiden gezeigt haben (etwa die zehnfache gegenüber einem Pyrimidinpräparat). Dafür ist aber die bakteriostatische Wirkung um etwa das achtfache höher.

Eine Bedeutung für die therapeutische Wirksamkeit eines Sulfonamidpräparates kommt auch dem Grad seiner Inaktivierung innerhalb des Stoffwechselgeschehens des Organismus zu. Mechanismen der Inaktivierung sind in erster Linie Acetylierung, Oxydation und Kupplung der Oxydationsprodukte an Glucuronide zum Zwecke der Ausscheidung. Da die Abbauprodukte bakteriostatisch unwirksam sind, ist man bestrebt, Präparate zu schaffen, die einen möglichst geringen Acetylierungsgrad aufweisen, zumal die Acetylderivate eine schlechtere Löslichkeit und eine grössere Toxizität (vor allem hinsichtlich einer tubulären Schädigung und der Gefahr der Auskristallisation) als das freie Sulfonamid aufweisen. Der Acetylierungsgrad ist nun bei den einzelnen Sulfonamidpräparaten verschieden. Günstigerweise liegt er bei den Depotsulfonamiden in niedrigen Bereichen: so weist das Sulfaphenazol eine Acetylierungsrate im Blut von 10 - 15 % auf.

Hinsichtlich des Wirkungsspektrums der Depot-Sulfonamide ist zu sagen, dass es sich grundsätzlich nicht von dem der anderen Sulfonamidpräparate unterscheidet. Anwendbar sind sie bei eitriger Streptokokkenangina, bei mischinfizierten Bronchiektasen, bei Harnwegsinfektionen, bei der bakteriellen Ruhr und anderen Infektionen mit sulfonamidempfindlichen Keimen. Infolge der lang anhaltenden gleichmässig intensiven Wirkungsdauer der Depotsulfonamide wird man diese besonders bei chronischen Infekten anwenden, während man bei akuten Infektionen auf die Spitzen- und Kombinationssulfonamide zurückgreifen wird.

B. Übersicht über die bisher vorliegenden Ergebnisse bezüglich Resorption und Ausscheidung moderner Sulfonamide

In der Reihenfolge der aufgeführten Präparate stehen zuerst bewährte Einzelpräparate mit rascher Resorptions- und Ausscheidungsgeschwindigkeit, dann deren wichtigste Kombinationen, die Kombinationssulfonamide, und abschliessend Depotsulfonamide.

Die im folgenden angeführten Präparate weisen als gemeinsames Kennzeichen eine rasche Resorption und Ausscheidung auf. Dies wird kenntlich an dem raschen Ansteigen des Blut- bzw. Plasmaspiegels zu einem Maximalwert, von dessen Höhe er rasch wieder absinkt. Um einen therapeutischen Spiegel über 10 mg% zu erreichen, sind bei diesen Präparaten hohe Dosen erforderlich.

Badional ist seiner chemischen Struktur nach ein p-Aminobenzolsulfothiocarbamid. Nach der Gabe von 3 g Badional per os erreicht der Serumspiegel nach etwa 2 Std. ein Maximum von 8,7 - 7,4 mg% (Lindenschmidt und Beyland). Der Abfall des Spiegels erfolgt nach 10 Std. unter 1 mg%. Nach 24 Std. ist keine messbare Konzentration mehr vorhanden.
Die Hälfte der zugeführten Menge ist nach 7 - 11 Std. ausgeschieden. Nach 24 Std. sind 1,64 bis 2,24 g ausgeschieden.

Eleudron (Cibazol) ist seiner chemischen Struktur nach ein Sulfathiazol. Nach einmaliger Gabe von 3 g per os wird das Maximum im Serum mit durchschnittlich 15,1 mg% nach 2 Stunden etwa erreicht (Lindenschmidt und Beyland). Nach 10 Stunden beträgt der Spiegel noch 6 mg%, nach 24 Stunden nur noch 1,0 mg%.
Die Hälfte der zugeführten Menge war nach 9 Std. ausgeschieden. Nach 24 Std. waren 2,92 g eliminiert.

Gantrisin, ein Sulfisoxazol, erreicht einen maximalen Plasmaspiegel nach 2 - 4 Std. (A. M. Walter). Nach Untersuchungen von Lehr kommt Gantrisin nach einer Gabe von 4 g oral nicht über einen Blutspiegel von 10 mg%. Die Halbwertszeit beträgt nach Walter 4 - 8 Std. Der Acetylierungsgrad im Blut liegt bei 5 - 15 %.
Zikria und Lasagua haben in einem Vergleich von Sulfamethoxypyridazin (Lederkyn) mit Gantrisin auf die hohen Clearance-Werte von Gantrisin im Vergleich zu Lederkyn hingewiesen. Damit verbunden ist eine hohe Harnkonzentration, so dass sich Gantrisin besonders für Harnwegsinfektionen eignet. Die Acetylierung im Harn beträgt 20 - 35 %.

Globucid, chemisch ein Sulfaaethylthiodiazol (5-aethyl-2-sulfanilamido-1,3,4-thio-diazol) erreicht bei einmaliger Gabe von 4 g per os schon nach

2 Stunden einen Spiegel im Blut von durchschnittlich 15 mg% (Foltz und Mitarb., Viek und Mitarb., Foerster und Mitarb.). Nach 6 - 8 Std. ist der Spiegel unter den therapeutischen Wert von 10 mg% gefallen (Viek). Der Acetylierungsgrad im Blut beträgt durchschnittlich 5 % (Foltz). Im Urin finden sich 75 - 80 % der verabreichten Menge nach 24 Std. wieder (Foltz). Die durchschnittliche Urinkonzentration beträgt 200 - 300 mg%. 5 - 10 % finden sich in acetylierter Form im Urin (Foltz).

Depotcharakter erhält das Sulfathiodiazol im
Sulfaperlongit durch seine besondere Zubereitungsform. Die einzelnen Sulfonamidteilchen erhalten einen Fettüberzug. Die Folge ist, dass das Präparat aus dem Verdauungskanal nur langsam resorbiert wird.
Bei einer Dosierung von 4 g per os als Initialdosis und 2 g im Abstand von 12 Std. erreicht der Blutspiegel (Gesamtblut) nach 2 Std. einen Wert von 10,1 mg%. Der therapeutische Spiegel kann über 12 Std. aufrecht erhalten werden, er sinkt nur bis etwa 8 mg% ab. Die Gabe von 2 g alle 12 Std. garantiert einen kontinuierlich wirksamen Blutspiegel, der sich zwischen 8 - 12 mg% (freies Sulf.) bewegt (Bauer; Brinkmann und Linzenmaier). Die Acetylierung im Blut beträgt etwa 10 %.
Die Harnspiegel lagen innerhalb der ersten 6 Std. bei 80 - 400 mg%. Nach 12 Std. waren 30 - 90 % des zugeführten Sulfonamids ausgeschieden.
Vorteil der verzögerten Resorption ist das Aufrechterhalten eines langdauernden wirksamen Blutspiegels und das Vermeiden einer zu raschen Ausscheidung durch den Harn, so dass eine Gefahr der Überschreitung der Grenze der Sulfonamidlöslichkeit und damit die Gefahr der Auskristallisation in der Niere vermieden wird.

Aus der Reihe der Sulfonamidpräparate hebt sich die Gruppe der
Sulfapyrimidine heraus, die gekennzeichnet ist durch die nahe chemische Verwandtschaft ihrer einzelnen Vertreter. Sie stellen stark bevorzugte Präparate dar infolge ihrer intensiven Wirksamkeit und guten Verträglichkeit. Auch werden sie zu Sulfonamidkombinationen verwendet.
Ihre chemische Struktur ist charakterisiert durch den heterocyclischen Pyrimidinring am N^1-Atom des Sulfanilamids:

Die 4 wichtigsten Präparate dieser Gruppe sind das 2-Sulfapyrimidin oder Sulfadiazin, das 2-Sulfa-4-methylpyrimidin oder Sulfamerazin, das 2-Sulfa-4, 6-dimethylpyrimidin oder Sulfamethazin, das 4-Sulfa-2, 6-dimethylpyrimidin oder Aristamid. Eine kurz gefasste Tabelle möge die Merkmale der Serumspiegelkurve vergleichsweise bei den 4 genannten Präparaten nach einmaliger peroraler Gabe von 3 g aufzeigen (nach Walter und Heilmeyer).

	Anstieg in Std., bis Max. der Serumkonz. erreicht ist	Maximum der Serumkonz. in mg%	Abfall der Konz. im Serum bis auf die Hälfte des Max. in Std.	Acetylierung in % vom Gesamtgehalt	
				Blut	Harn
Sulfadiazin	6 - 8	4 - 6	8 - 16	5 - 15	20 - 35
Sulfamerazin	4 - 6	8 - 12	16 - 24	8 - 15	50 - 60
Sulfamethazin	2 - 4	10 - 15	6 - 8	30 - 50	40 - 70
Aristamid	2 - 4	9 - 15	6 - 8	5 - 15	10 - 35

Der Anstieg der Serumkonzentration in Stunden bis zum Maximum ist ein Mass für die Resorptionsgeschwindigkeit. Aus den in der Tabelle angeführten Zahlen geht hervor, dass alle 4 Präparate gut resorbiert werden, am raschesten die beiden letzten: Sulfamethazin und Aristamid. Das Maximum der Serumkonzentration liegt durchschnittlich bei 10 mg% für die letzten 3 Präparate: Sulfamerazin, Sulfamethazin und Aristamid. Nicht ganz erreicht diesen Spiegel Sulfadiazin.

Die Dauer des Abfalls der Serumkonzentration bis zur Hälfte des Maximums ist ein Mass für die Ausscheidungsgeschwindigkeit. Für die Beurteilung der Präparate ist dabei zu beachten, dass zu rasch ausgeschiedene Sulfonamide unbrauchbar sind, weil der für den therapeutischen Effekt erforderliche Spiegel nicht lange genug aufrechterhalten wird. Zu langsam ausgeschiedene Präparate bergen jedoch die Gefahr der Kumulation in sich. Daher ist in dieser Hinsicht Aristamid mit einer mittleren Ausscheidungsgeschwindigkeit von den 4 Präparaten am günstigsten zu beurteilen.

Der Acetylierungsgrad im Blut liegt bei allen Präparaten ausser Sulfamethazin zwischen 5 und 15 %, bei letzterem mit 30 - 50 % wesentlich höher.

Der Acetylierungsgrad im Harn weist bei allen Präparaten im Vergleich zum Blut beträchtlich höhere Werte auf. Aristamid ist am niedrigsten acetyliert.

Ein Kombinationspräparat aus 3 Sulfapyrimidinkomponenten stellt das

Triple-Sulfonamid dar: Sulfadiazin, Sulfamerazin und Sulfamethazin zu gleichen Teilen. Es zeichnet sich durch rasche Resorption aus. Nach einmaliger Gabe von 4 g oral erreicht es nach 4 Std. einen maximalen Blutspiegel von 12 - 15 mg% (Lehr). 24 Std. nach der Gabe liegt der Spiegel

noch oberhalb 10 mg%. Die Acetylierung im Blut ist gering. Bei Dauerverabreichung zeigt das Triple-Sulfonamid konstante Blutspiegelwerte zwischen 12 - 15 mg% bei täglicher Gabe von 6 g.
Besondere Vorteile dieser Sulfonamidkombination sind die herabgesetzten Überempfindlichkeitsreaktionen und die gute Löslichkeit im Harn.

Ein ins Auge fallendes Kombinationspräparat infolge der Besonderheit seines Wirkungsspektrums auf aerobe und anaerobe Keime ist das

Supronal: ein Mischpräparat aus Sulfamerazin und Marbadal (Sulfathiocarbamid-4-Amino-methyl-benzol-sulfonamid) im Verhältnis 1 : 1.
Bei einmaliger Gabe von 4 g oral als Initialdosis, dann alle 2 Std. fortlaufend 1 g, erreicht Supronal einen maximalen Blutspiegel von 15 mg% nach etwa 14 Std. (Wild und Driesen). Bei einer täglichen Gabe von 8 g liegt der durchschnittliche Blutspiegel bei 14,7 mg%, bei einer täglichen Gabe von 10 g bei 17,7 mg%. Nach Absetzen des Sulfonamidpräparates fällt der Blutspiegel während der ersten 8 Std. nur langsam, und zwar um 2 - 3 mg%. Hinsichtlich der Verabreichung der Sulfonamiddosen lässt sich daher eine Nachtpause gut einschalten.

In der Reihe der Sulfapyrimidinpräparate zeigen Sulfadiazin und Sulfamerazin mit ihrer hohen Halbwertszeit, wie aus der angeführten Tabelle zu ersehen ist, schon Depotcharakter. Noch deutlicher tritt dieser in Erscheinung bei

Madribon, gleichfalls ein Präparat der Pyrimidinreihe. Seiner genauen chemischen Struktur nach ist es ein 2,4-dimethoxy-6-sulfanilamido-1,3-diazin.
Nach einmaliger Gabe von 2,0 g wird ein maximaler Serumspiegel von 17,5 mg% für freies Sulf. nach etwa 6 Std. erreicht. Die Konzentration des Gesamtsulfonamids beträgt 18,2 mg%. Es erfolgt ein langsamer Abfall des Spiegels. Nach 24 Std. liegen für freies Sulfonamid noch 13,1 mg%, für das Gesamtsulfonamid noch 14,6 mg% vor.
Der Urinspiegel zeigt nach einmaliger Gabe von 4 g ein dauerndes Ansteigen. Während er nach 2 Std. nur 8,1 mg% (fr. Sulf.), 13,9 mg% (tot. Sulf.) beträgt, erreicht er nach 12 Std. 334,9 mg% fr. Sulf., 439,8 mg% tot. Sulf. und nach 24 Std. 713 mg% fr. Sulf., 967 mg% tot. Sulf. (Schnitzer, Lorenzo, Grunberg, Russomanno).
Als Dosierung schlägt Fleischhacker infolge der langanhaltenden Wirkung des Madribons eine Anfangsdosis von 1,0 g vor und eine fortgesetzte tägliche Gabe von 0,5 g, da die Plasmakonzentration länger als 24 Std. aufrecht erhalten bleibt.
Zwei Präparate, die durch auffallend niedrige Dosierung bei einem relativ hohen und langanhaltenden Spiegel ins Auge fallen, sind das Sulfadimethyloxazol und das Sulfamethoxytriazin.

Sulfadimethyloxazol ist seiner chemischen Struktur nach ein 2-Sulfa-4, 5-dimethyloxazol. Bei einer Dosierung von 2 g am 1. Tag und jeweils 1 g an den darauffolgenden Tagen erreicht nach etwa 3 Std. der Serumspiegel sein Maximum mit 10, 7 mg% für freies Sulf. Bei der genannten Dosierung hält sich der Spiegel zwischen 5 und 10 mg%. Die Acetylierung im Blut liegt bei 2 - 5 % (Raschke).

Sulfamethoxytriazin, ein 2-Sulfanilamido-dimethoxy-triazin erreicht bei einer Dosierung von 3 x 2 Tabletten (1 Tabl. = 0, 5 g) pro Tag einen durchschnittlichen Serumspiegel von 10 mg%. Im Harn liegt der durchschnittliche Spiegel bei 200 mg%. Die Acetylierung im Blut beträgt 5 %.

Zwei ausgesprochene, in jüngster Zeit entwickelte Depotsulfonamide sind das Sulfamethoxypyridazin (Lederkyn) und das Sulfaphenylpyrazol (Orisul). Ihre Depotwirkung, beruhend auf einer stark verzögerten Nierenausscheidung, wird kenntlich an der auffallend niedrigen Clearance. Für

Sulfamethoxypyridazin (Lederkyn) gibt Rentchnick das Maximum des Plasmaspiegels nach einmaliger Gabe von 2 g oral mit 20 mg% für freies Sulf. an, das nach 10 Std. erreicht ist. Andere Autoren geben den Zeitpunkt des erreichten Maximums mit 4 - 6 Std. an (Jackson, Walter). Der Plasmaspiegel liegt nach 48 Std. noch bei 10 mg% (Rentchnick). Dementsprechend liegt die Halbwertszeit zwischen 24 und 48 Std. (Walter). Der Acetylierungsgrad im Blut beträgt etwa 10 % (Walter). Bei einer Dosierung von 2 g am 1. Tag und an den darauffolgenden Tagen jeweils täglich 0, 5 g hält sich der Plasmaspiegel bei 10 mg% (Rentchnick, Dennig, übereinstimmend damit Pryles und Finland). Es besteht Kumulationsgefahr.
Für den Depoteffekt verantwortlich ist die niedrige renale Clearance von 2 - 3 ccm/min für freies Sulf. (Jackson, Jones und Finland, Walter). Für den acetylierten Anteil liegt sie wesentlich höher mit 6 - 20 ccm/min (Walter, Dennig, Finland). Dies entspricht den im Urin gefundenen Mengen ausgeschiedenen Sulfonamids von nur 23 % der verabreichten Menge nach 24 Std. (Harris, Riley, Knigth). Rentchnick gibt dementsprechend 452 mg tot. Sulf. im Urin nach einmaliger Gabe von 2 g an, ausgeschieden in einem Zeitraum von 24 Std. Die Acetylierungsrate liegt dabei in Höhe von 50 %. Die Elimination des Sulfonamids erfolgt so langsam aus dem Körper, dass erst am 10. Tag 89 % der gegebenen Menge wiedergefunden werden (Jones und Finland). Bei fortgesetzter Verabreichung mit einer Initialdosis von 2 g am 1. Tag und folgenden 0, 5 g täglich an den darauffolgenden Tagen beträgt die durchschnittliche Urinmenge ausgeschiedenen Sulfonamids innerhalb 24 Std. 300 - 400 mg für tot. Sulf. (Rentchnick).

Orisul ist seiner chemischen Struktur nach ein 3-(p-Amino-benzolsulfonamido)-2-phenylpyrazol. Es zeichnet sich durch eine vollständige Resorption im

Magen-Darm-Trakt aus. Nach Gabe von 2 g des Präparates fanden sich bereits nach 2 Std. keine nennenswerten Mengen mehr in den oberen Abschnitten des Magen-Darm-Trakt (nachgewiesen mit der Duodenalsonde. Im gleichen Sinne sprechen die im Kot gefundenen Konzentrationen von 1 - 1, 5 mg% 48 Std. nach Gabe von 2 g per os. Die gründliche Resorption ist zugleich ein Hinweis, dass Orisul seinen lang wirkenden Effekt nicht einer allmählichen Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt verdankt (Ruiz Torres).

Über den Verlauf der Blutspiegelkurve ist zu sagen, dass nach einmaliger peroraler Gabe der Gipfel nach etwa 4 Std. erreicht ist. Nach Gabe von 1, 5 g beträgt das Maximum des Plasma- bzw. Serumspiegels 10 - 11 mg% (Rentchnick; Goldhammer; Bachmann, Pauly, Schmidt; Esselier, Hunziker, Goldsand) für freies Sulf. Die Halbwertszeit, d.h. die Zeit, die vergeht, bis der maximale Blutspiegel auf die Hälfte abgesunken ist, beträgt 12 - 18 Std. (Walter, Bachmann). Nach 24 Std. ist noch ein Plasma- bzw. Serumspiegel von 2 - 4 mg% nachzuweisen (Esselier, Bachmann). Der Acetylierungsgrad im Blut beträgt 7 - 15 % des Gesamtsulfonamids (Walter, Esselier, Goldhammer).
Bei täglicher Gabe von 0, 5 g lässt sich der Plasmaspiegel oberhalb 10 mg% halten. Dabei ist eine mässige Kumulation festzustellen (Rentchnick).

Bedeutsam für den Depoteffekt des Präparates ist die Feststellung, dass eine deutliche Verzögerung des Konzentrationsanstiegs im Urin gegenüber demjenigen im Blut vorliegt (Esselier). So wird eine maximale Urinkonzentration erst nach 12 Std. erreicht (160 - 200 mg% für tot. Sulf.). 44 Std. nach der ersten Gabe finden sich 80 % der verabreichten Sulfonamidmenge wieder (Esselier). Der Acetylierungsgrad des Urins beträgt 15 - 30 % (Walter, Goldhammer).
Die angeführten Sulfonamidpräparate mögen genügen, um einen Einblick in die Resorptions- und Ausscheidungsweisen wichtiger Sulfonamide zu geben, die aus der Reihe der in den letzten Jahren synthetisierten Präparate herausragen.

C. Eigene Untersuchungen

1. METHODE DER SULFONAMIDBESTIMMUNG NACH BRATTON-MARSHALL

Das Prinzip der Methode besteht im wesentlichen darin, dass die im Blut bzw. Urin vorhandenen Sulfonamide zuerst durch Behandlung mit Natriumnitrit + Salzsäure in die entsprechende Diazo-Verbindung umgewandelt werden, wonach dann diese durch Zugabe eines geeigneten Kupplungsreagens (wir verwendeten hierzu -Naphthyl-aethylen-diamin-dihydrochlorid) in einen Farbstoff übergeführt werden, dessen Konzentration dem Gehalt der Probe an Sulfonamid quantitativ entspricht und photometrisch gemessen werden kann.

Zur Überführung des in unseren Proben enthaltenen Sulfonamids in einen photometrisch messbaren Farbstoff verwendeten wir als Reagentien eine 4-normale-HCl-Lösung, eine 0,1 %ige Lösung von Natriumnitrit ($NaNO_2$) pro anal. in aqua dest., eine 0,5 %ige Lösung von Sulfaminsäure (NH_2SO_3H) pro anal. in aqua dest. zur Zerstörung überschüssigen Natriumnitrits, eine 0,1 %ige Lösung von -Naphthyl-aethylen-diamin-dihydrochlorid pro anal. in aqua dest.

Die vier Reagentien wurden in einem Arbeitsgang in der oben aufgeführten Reihenfolge 5 ml der zu untersuchenden Sulfonamidprobe zugesetzt, und zwar 0,5 ml der 4-normalen-HCl-Lösung und je 1,0 ml der übrigen Reagentien. Der zeitliche Abstand zwischen dem Hinzugeben der einzelnen Reagentien betrug jeweils 3 Min. Ausserdem wurde nach Zusatz eines jeden Reagens gut geschüttelt, nach Zusatz der Sulfaminsäure einige Male, um die bei der Messung störenden Gasblasen aus der Lösung auszutreiben. 5 Min. nach Zusatz des Kupplungsreagens erfolgte die photometrische Messung des Farbstoff-Extinktions-Wertes. Besonders bei Pallidin hielten wir diese zeitliche Begrenzung exakt ein, um eine Verfälschung des Wertes durch Nachlassen der Farbstoffintensität zu vermeiden.

Zur Bestimmung des Gesamtsulfonamids der Sulfonamid-Proben hydrolisierten wir den acetylierten Sulfonamidanteil, indem wir 5 ml der zu untersuchenden Proben 0,5 ml der 4-normalen-HCl-Lösung zusetzten und 60 Min. im kochenden Wasserbad erhitzten. Nach Abkühlung erfolgte Zusatz der 3 übrigen Reagentien zur Bildung des Farbstoffs, also Natriumnitrit, Sulfaminsäure und das Kupplungsreagens.

Zum Verschluss der Reagenzgläser verwendeten wir dünne Aluminium-Folien, um ein Verdampfen der Lösung zu verhindern. Die Verdunstung während des Kochens betrug 3 - 5 Tropfen. Der Wasserverlust wurde mittels Wiegen der Proben vor und nach dem Kochprozess durch Zugabe von Wasser (tropfenweise) ausgeglichen.

Hydrolyse mit 8-normaler-HCl ergab keine höheren Werte für den acetylierten Anteil.

Die Lösungen von Natriumnitrit und α-Naphthyl-aethylen-diamin-dihydrochlorid wurden in dunklen Flaschen im Kühlschrank aufbewahrt und jeweils am 4. Tag nach Ansetzen der Lösung erneuert, um die Zuverlässigkeit der Reagentien zu garantieren.

Zur Bestimmung der Sulfonamidkonzentration im Plasma entnahmen wir mindestens 5 ccm Venenblut und brachten es sofort in ein Zentrifugenröhrchen, das einige Kristalle von Kaliumoxalat ($K_2C_2O_4.H_2O$) enthielt. Zur Vermeidung der Gerinnung wurde das verschlossene Röhrchen mehrmals gekippt. Anschliessend wurde das Blut zentrifugiert und das Plasma mittels einer Pipette abgesaugt. 1 ml des gewonnenen Plasmas wurde auf das 25-fache verdünnt durch Zusatz von 20 ml aqua dest. und 4 ccm 20 %iger Trichloressigsäure zur Enteiweissung des Plasmas. Der Zusatz der Trichloressigsäure erfolgte, nachdem die Probe 4 Min. ins kochende Wasserbad gebracht worden war. Nach Abfiltrieren mittels eines Filters (Schleicher und Schüll Nr. 597) und Abkühlung wurden 5 ml des Filtrats mit den Reagentien zur Überführung des im Filtrat enthaltenen Sulfonamids in einen photometrisch messbaren Farbstoff versetzt, wie eingangs beschrieben. Für jede Bestimmung wurde eine Doppelprobe angesetzt.

Zur Bestimmung der Sulfonamidkonzentration im Urin verdünnten wir 1 ml der gesammelten Urin-Portion bei Ornal auf das 300 bis 500 fache, bei Pallidin auf das 50 bis 100 fache mit aqua dest., um messbare Konzentrationen zu erhalten. 5 ml des verdünnten Urins wurden den Reagentien zur Bildung des Farbstoffs zugesetzt.

Die Bestimmung des Extinktionswertes des durch die Bratton-Marshall-Reaktion entstandenen Farbstoffes nahmen wir mittels des Photometers von Leitz gegen destilliertes Wasser als Bezugslösung vor. Von dieser Gesamt-Extinktion der Plasma-Sulfonamid-Probe subtrahierten wir den Gesamt-Extinktionswert einer Plasma-Leer-Probe, um den reinen Extinktionswert zu erhalten, der der Sulfonamid-Konzentration der Probe entspricht.

Zur Erläuterung des Begriffes Gesamt-Extinktion: Der Gesamt-Extinktionswert der Sulfonamidprobe setzt sich zusammen aus der Extinktion für das Sulfonamid, der Extinktion für die Reagentien und dem Extinktionswert für evtl. im Plasma vorhandene Körper mit einer aromatischen Aminogruppe, die ebenfalls im Sinne einer Bratton-Marshall-Reaktion reagieren können.

Das Plasma zur Bestimmung der Leer-Probe wurde vor Beginn der Sulfonamid-Medikation entnommen.

Zur Bestimmung des reinen, der Sulfonamid-Konzentration entsprechenden Farbstoff-Extinktionswertes der Eich-Lösungen subtrahierten wir von der Gesamt-Extinktion der Eich-Lösung den Reagentien-Leerwert, das ist die Extinktion aller gelösten Stoffe, die während des Arbeitsganges den Proben zugesetzt werden. Der Reagentien-Leerwert wird gewonnen, indem man statt der Sulfonamid-Lösung einer gleichen Menge destillierten Wassers die zur Bratton-Marshall-Reaktion notwendigen

Reagentien zusetzt und die Extinktion der Lösung gegen destilliertes Wasser misst.

Zur Umwandlung des Extinktionswertes der Sulfonamid-Proben in den in mg% ausgedrückten Konzentrationswert verwendeten wir eine Eichkurve bzw. einen Extinktions-Koeffizienten.

Zur Herstellung der Eichkurve verwendeten wir eine Verdünnungsreihe, bestehend aus Sulfonamid-Lösungen mit steigender, bekannter Sulfonamid-Konzentration von 0,5 - 1,0 mg%. Die Auflösung der zur Herstellung der Eichlösungen verwendeten Sulfonamid-Reinsubstanz erfolgte mit 1,0-normaler Na-OH-Lösung, als Verdünnungsmittel verwendeten wir Soerensen-Phosphat-Puffer mit dem p_H-Wert 8,0, um ein Ausfallen der Substanz zu verhindern.

Von den hergestellten Sulfonamidproben mit bekanntem Sulfonamidgehalt bestimmten wir die Extinktionswerte und setzten in einem Koordinatensystem die Extinktionswerte mit den entsprechenden Konzentrationswerten (mg%) in Beziehung.

Für Pallidin und Ornal verwendeten wir jeweils eine eigene Eichkurve.

Da sich die Eichkurve in dem für unsere Konzentrationsbestimmungen notwendigen Bereich als eine Gerade erwies, bestimmten wir zur Umrechnung der Extinktionswerte einen mittleren Extinktionskoeffizienten. Dieser berechnet sich aus der Summe der Konzentrationen der Eichlösungen dividiert durch die Summe der entsprechenden Extinktionswerte.

Der Extinktionskoeffizient multipliziert mit dem Verdünnungsfaktor (für Plasma 25, für Urin 100 bzw. 500) ergibt den Umrechnungsfaktor für die Berechnung der wirklichen Sulfonamidkonzentration im Plasma bzw. Urin aus dem Extinktionswert des der Bratton-Marshall-Reaktion unterzogenen Plasma-Filtrats bzw. der Urinverdünnung.

Zur Eichkurve ist noch zu sagen, dass wir sowohl bei Ornal wie bei Pallidin jeweils eine eigene Eichkurve für die Konzentrationsbestimmungen der Urinproben wie der Blutproben verwendeten. Der Unterschied besteht darin, dass die Eichkurve für die Blutproben aus einer Verdünnungsreihe ermittelt wurde, deren Lösungen Trichloressigsäure zugesetzt wurde, und zwar die gleiche Menge, die notwendig ist zur Enteiweissung des Plasmas. Der Sinn des Zusatzes der Trichloressigsäure besteht darin, einen möglichen Eingriff der Trichloressigsäure in die Bratton-Marshall-Reaktion zu berücksichtigen.

Technische Angaben des Photometers von Leitz:
Die Schichtdicke der verwendeten Küvetten betrug 1 cm. Um die zur Messung der Farblösung geeignete Wellenlänge zu erhalten, verwendeten wir einen Filter von 530 mμ.

2. DARSTELLUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE: BLUTSPIEGELUNTERSUCHUNGEN, AUSSCHEIDUNG IM URIN, NIEREN-CLEARANCE

Vor der Besprechung der eigenen Untersuchungen sei kurz auf die Eigenschaften hinsichtlich der chemischen Struktur, des Wirkungsspektrums und der Toxizität der beiden untersuchten Präparate eingegangen.

Ornal, hergestellt von der Firma Schering, gehört in die Reihe der Kombinationssulfonamide. Es setzt sich zusammen aus 3 Komponenten zu gleichen Teilen: Sulfadiazin, Sulfamerazin, Sulfaäthylthiodiazol.
Das Mischpräparat liegt in einer besonderen Zubereitungsform vor: Die gesamte Substanz ist mikronisiert (Teilchengrösse zwischen 10 und 100 µ). Die Teilchen sind mit Fettstoffen überzogen. Die Mikronisierung hat eine praktisch restlose Resorption im Verdauungstrakt zur Folge. Der Verschiedenheit der Teilchengrösse zusammen mit dem Fettüberzug kommt eine gewisse Bedeutung hinsichtlich einer protrahierten Resorption zu.

Über das Wirkungsspektrum ist zu sagen, dass mit Ornal alle Krankheiten behandelt werden können, die durch sulfonamidempfindliche Erreger hervorgerufen werden: Infektion der Atmungsorgane, des Brustfells, des Magen-Darm-Kanals, der Gallenwege, des Urogenitalsystems, der Haut- und ihrer Anhangsdrüsen, Mischinfektion bei Angina und Grippe, Allgemeininfektion.

Toxizität: Die mittlere Letal-Dosis (DL_{50}) beträgt bei peroraler Gabe 10,9 g pro kg Ratte, bei i.v. Applikation 2,0 g pro kg Ratte.

Als Dosierung wird vom Hersteller für Erwachsene 2 x 1,5 g am ersten Tag und 1 x 1,5 g jeweils an den darauffolgenden Tagen vorgeschlagen.

Pallidin (BT 325), hergestellt von der Firma Merck, ist seiner chemischen Struktur nach ein substituiertes Sulfanilidodiazin. Hinsichtlich der bakteriostatischen Wirksamkeit lässt sich auf Grund von in vitro-Versuchen sagen, dass bei niedrigen Dosen Strept. Aronson und hämolyticus, Staphylococcus, Schigella, Salmonella typhi und Escherichia coli, bei mittleren Dosen Bact. subtilis, Diploc. pneumoniae und Rotlauf-Bakterien für das Präparat empfindlich sind.

Zur Beurteilung des Präparates wurde im Tierversuch Pallidin mit dem Spitzensulfonamid Sulfadiazin und einigen neueren Sulfonamiden mit Depotwirkung (Sulfaphenazol, Sulfamethoxypyridazin, Sulfadimethoxin) verglichen (Hepding, Hoffmann und Wahlig). Dabei wurde von den genannten Sulfonamiden die dosisabhängige Heilwirkung bei der Streptokokkensepsis der Maus ermittelt. Danach betrug die mittlere wirksame Dosis (Dos. cur. 50 : am 10. Tag 50 % der überlebenden Tiere bei Infektion der Mäuse mit Streptococcus Aronson (α-hämolytisch) für Pallidin 0,05 g/kg, für Sulfadiazin 0,08, für Sulfaphenazol mehr als 0,1 g/kg. Bei einer Infektion mit Strept. hämolyt. humanus (β-hämolytisch) betrug die mittlere Dosis für Pallidin 0,016, für Sulfadiazin 0,01, für Sulfaphenazol 0,5, für Sulfamethoxypyridazin 0,1, für Sulfadimethoxin 0,03 g/kg. Aus diesen Ver-

suchen geht hervor, dass Pallidin sowohl bei der Aronsonsepsis wie bei der Hämolyticussepsis eine dem Sulfadiazin etwa gleichkommende Wirkung hat, Sulfaphenazol, Sulfamethoxypyridazin, Sulfadimethoxin aber deutlich überlegen ist.

Auch bei Salmonella-Infektion mit Salm. choler. suis erwies sich Pallidin hinsichtlich der mittleren Überlebenszeit und der Anzahl der überlebenden Mäuse am Versuchsende gegenüber Sulfadiazin, Sulfaphenazol und Sulfamethoxypyridazin überlegen.

Zur Beurteilung der Wirkungsdauer von Pallidin im Vergleich zu anderen Sulfonamiden wurde ein einmaliges subcutanes Depot von 0,5 g/kg von der jeweils zu prüfenden Substanz am Tier gesetzt. Die Infektion mit Streptokokkus Aronson und Streptokokkus hämol. hum. erfolgte 24 Std. nach Injektion der Sulfonamide. Nach diesen Versuchen zeigt Pallidin einen echten Depoteffekt, erkenntlich an dem Prozentsatz der überlebenden Tiere: Bei der Streptokokkus Aronson-Infektion 30 % am 4. Tag, bei der Hämolyt.-Infektion 60 % am 7. Tag. Damit übertrifft es sämtliche andere zum Vergleich herangezogene Sulfonamide: Sulfadiazin, das bei der Aronson-Infektion am 4. Tag noch 10 % überlebende Tiere, bei der Hämolyticussepsis schon am 3. Tag 0 % überlebende Tiere aufwies, Sulfamethoxypyridazin, das bei beiden Infektionen am Ende der Versuchsreihe 0 % überlebende Tiere aufwies, desgleichen Sulfaphenazol und Sulfadimethoxin.

Vergleichende Gewebsspiegeluntersuchungen an Ratten zeigten, dass bei gleichen verabreichten Mengen der einzelnen Präparate Pallidin in allen untersuchten Geweben (Leber, Lunge, Niere, Muskel) eine wesentlich höhere Anreicherung aufwies als Sulfadiazin, Sulfamethoxypyridazin, Sulfaphenazol.

Hinsichtlich der klinischen Verträglichkeitsprüfungen wurden Versuche von Bernhard Knick an 25 stoffwechselgesunden Personen gemacht, die nicht an einer infektiösen Krankheit litten. Bei Verabreichung gestufter Tagesdosen bis zu 6 g, maximal über einen Zeitraum bis zu 12 Wochen gegeben, liess sich eine optimale subjektive und objektive Verträglichkeit des Präparates feststellen. Selbst bei inadäquaten Maximaldosen, welche nach den experimentellen Voruntersuchungen zu hohen Blut- und Gewebsspiegeln kumulieren, ergeben sich weder subjektive Nebenerscheinungen noch objektive Alterationen der klinisch-chemischen Befunde. Psychotrope Effekte waren nicht zu beobachten. Auch Unverträglichkeitserscheinungen von seiten des Magen-Darm-Traktes wurden in keinem der Prüfungsfälle registriert. Eine hypoglykämisierende Wirkung war anhand von Untersuchungen der Blutzucker-Tagesprofile nicht objektivierbar. Entsprechende Ergänzungsuntersuchungen mit vergleichenden Traubenzuckerdoppelbelastungen nach Staub-Traugott zeigten keine wesentliche Abweichung des Kurvenverlaufs in Vor-, Test- und Nachperiode. Durchgeführte hämatologische (rotes und weisses Blutbild, Sternalpunktat), hepatologische (Serumlabilitätsproben, Elektrophorese Diagramm, Bromthalein-Test), Clearance- und enzymchemische Kontrollen (SGOT, SGPT, MDH, 1-Phospho-Fruktaldolase) bei langfristiger Applikation

erbrachten keinen Hinweis auf eine pathologische Beeinträchtigung bestimmter Organsysteme. Die Überprüfung der Retentionsstoffe im Blut fiel stets normal aus. Renale oder neurologische Ausfallserscheinungen kamen nicht zur Beobachtung; eine Elektrolyt- oder Diurese-Beeinflussung war gleichfalls nicht festzustellen.

Hinsichtlich der klinischen Anwendung erwies sich Pallidin erfolgreich bei akuten pneumonischen und bronchogenen Erkrankungen mit Pneumo-, Strepto- und Staphylokokkenansiedlung; bei gastrointestinalen Erkrankungen, Erkrankungen der Gallenwege (akute und chronische Cholecystitiden und Cholangitiden). Krankheiten der ableitenden Harnwege, verursacht durch Coli-, Proteus- und Enterokokkeninfektion, die nicht hinreichend mit Sulfonamiden angegangen werden können, ist eine synergistische Anwendung von Antibiotika angebracht. Ebenso ist die Kombination Pallidin - Antibiotika bei Meningitiden der Pneumokokken- und Meningokokkenreihe, Grippeinfektion, Friedländer-Pneumonie, Brucellosen und Aktinomykosen günstig (Knick).

Als Dosierung wird als Initialdosis 2 x 0, 5 g am 1. und 2. Tag für den Erwachsenen vorgeschlagen, an den folgenden Tagen jeweils 0, 5 g pro Tag.

Eigene Ergebnisse über Plasmaspiegel-, Urinausscheidungs- und Clearance-Untersuchungen bei Ornal und Pallidin.

Um Aussagen über Resorption und Ausscheidung von Ornal und Pallidin machen zu können, bedienten wir uns der Bestimmung des Blutspiegels im Verlauf einer Behandlung und neben der Bestimmung der Konzentration und mengenmässigen Ausscheidung des Sulfonamids im Harn vor allem der Sulfonamid-Clearance.

Hinsichtlich der Verabreichung des Sulfonamidpräparates hielten wir uns bei Ornal an die vorgeschriebene Dosierung: als Initialdosis verabreichten wir am Morgen des 1. Tages 3 g = 2 Messlöffel Ornal in Sirupform. Die nächste Gabe erfolgte am Abend des gleichen Tages (12 Std. nach der ersten Gabe) mit einer Dosis von 1, 5 g = 1 Messlöffel. Am Morgen des 2. Tages (24 Std. nach der 1. Gabe) erhielt der Patient wiederum 1, 5 g als Erhaltungsdosis zur Aufrechterhaltung des Sulfonamidspiegels im Blut.

Das Blut zur Bestimmung des Plasmaspiegels entnahmen wir 3 Std., 6 Std., 12 Std. und 36 Std. nach der ersten Gabe.

Dabei stellten wir fest, dass bei 15 erwachsenen Versuchspersonen (bei einer Person wiederholten wir den Versuch 4 Wochen später) das Plasmaspiegel-Maximum bei Ornal nach 3 Std. erreicht ist. Bis dahin erfolgt ein rascher, kontinuierlicher Anstieg des Spiegels. Das durchschnittliche Maximum liegt bei 16, 6 mg% für freies Sulfonamid. Die Werte bei den einzelnen Patienten schwankten zwischen 12, 2 - 23, 5 mg%. Nach Erreichen des Maximums erfolgt ein allmählicher Abfall des Spiegels, so dass 6 Std. nach der ersten Gabe der durchschnittliche Spiegel auf 15, 0 mg% (freies Sulf.) gefallen ist (Streubereich bei den einzelnen Patienten 11, 2 - 20, 0 mg%). Am Abend des ersten Tages, 12 Std. nach der ersten Gabe,

lag der durchschnittliche Spiegel noch bei 12, 3 mg% (Streubereich 8, 2 - 17, 3 mg%). Am Abend des zweiten Tages, 12 Std. nach der 2. Sulfonamidgabe, wies der Spiegel durchschnittlich 14, 4 mg% auf bei einem Streubereich von 10, 6 - 17, 8 mg% (freies Sulf.). Vergleicht man den graphischen Kurvenverlauf der einzelnen Patienten miteinander, so kann man feststellen, dass sich die einzelnen Kurven in ihrem Verlauf entsprechen. Sie unterscheiden sich lediglich hinsichtlich der absoluten Höhe des Plasmaspiegels. Der grösste Teil der dargestellten Plasmaspiegel-Kurven weist ein leichtes Ansteigen des Spiegels am Ende des 2. Tages auf.

Der genaue Kurvenverlauf ist aus der graphischen Darstellung 1, die entsprechenden Werte aus Tabelle I zu ersehen.

Der durchschnittliche Acetylierungsgrad im Plasma liegt zwischen 4 - 10 % der Gesamtsulfonamid-Konzentration.

Um die Möglichkeit einer Herabsetzung der Dosis zu überprüfen, verabreichten wir 5 erwachsenen Versuchspersonen nur die halbe Dosis: am 1. Tag als Initialdosis morgens 1, 5 g = 1 Messlöffel Ornal und am Abend 0, 75 g = 1/2 Messlöffel, am 2. Tag früh wiederum 0, 75 g. Das Plasmaspiegel-Maximum war wiederum nach 3 Std. erreicht und betrug durchschnittlich 11, 4 mg% (Streubereich 9, 6 - 14, 3 mg%) für freies Sulf. Der Verlauf der Plasmaspiegelkurve entspricht dem der normalen Dosierung. Nach 6 Std. fällt er auf 10, 3 mg% (Streubereich 8, 4 - 13, 0 mg%). 12 Std. nach der ersten Gabe ist der Spiegel auf 8, 3 mg% gesunken (Streubereich 5, 4 - 10, 2 mg%). Am Ende des 2. Tages, also 36 Std. nach der ersten Gabe, beträgt der Spiegel noch 7, 1 mg% (Streubereich 5, 1 - 8, 2 mg%). Der graphische Verlauf der Kurve zeigt, dass der wirksame Sulfonamidspiegel für freies Sulfonamid unter 10 mg% liegt, so dass sich eine Herabsetzung der Dosis nicht empfiehlt, falls man einen Spiegel von 10 mg% als den therapeutisch wirksamen ansieht.

Der Acetylierungsgrad betrug 6, 5 - 11, 2 % des Gesamtsulfonamids.

Der genaue Kurvenverlauf ist aus der graphischen Darstellung II, die entsprechenden Werte aus Tabelle II zu ersehen.

Gleichzeitig bestimmten wir parallel mit der Bestimmung des Plasmaspiegels die ausgeschiedene Menge von Ornal im Urin. Bei 10 Versuchspersonen wurde die bei einer den Plasmaspiegelbestimmungen entsprechenden Dosierung - 3 g am Morgen des 1. Tages, 1, 5 g 12 Std. darnach, 1, 5 g am Morgen des 2. Tages - die im Urin ausgeschiedene Menge während des ersten Tages (1. Sammelperiode 12 Std.), im Verlauf der Nacht (2. Sammelperiode 12 Std.) und im Verlauf des 2. Tages (3. Sammelperiode 12 Std.) gemessen. Die Berechnung erfolgte aus dem Produkt der während einer Sammelperiode gesammelten Urinmenge (Volumen) und der Sulfonamidkonzentration des gesammelten Urins. So betrug während der ersten Sammelperiode die durchschnittlich ausgeschiedene Menge 0, 63 g für freies Sulf. (0, 81 g für tot. Sulf.), während der zweiten Sammel-

periode 0,82 g für freies Sulf. (1,13 g für tot. Sulf.), während der dritten Sammelperiode 1,04 g für freies Sulf. (1,46 g für tot. Sulf.). Die während 36 Std. ausgeschiedene Sulfonamidmenge betrug durchschnittlich 2,49 g für freies Sulfonamid und 3,18 für tot. Sulf.

Beim Vergleich der während der einzelnen Sammelperioden ausgeschiedenen Mengen ist eine stetige Zunahme der ausgeschiedenen Sulfonamidmenge festzustellen. Desgleichen nimmt der acetylierte Anteil mit jeder Sammelperiode zu. Er beträgt während der ersten Sammelperiode 22,2 %, während der zweiten Sammelperiode 27,4 %, während der 3. Sammelperiode 28,7 %. Der acetylierte Anteil der innerhalb 36 Std. ausgeschiedenen Gesamtmenge an Sulfonamid betrug 26,6 %. Von den 6,0 g verabreichten Ornals war nach 36 Std. 3,41 g im Harn wieder erschienen, also etwas über die Hälfte.

Die entsprechenden Werte zusammen mit den zugehörigen Konzentrationen im Plasma sind aus Tabelle III zu ersehen.

Bei der Reduzierung der Dosis auf die Hälfte mit 1,5 g am Morgen des 1. Tages, 0,75 g nach 12 Std., 0,75 g am Morgen des 2. Tages fanden wir bei 5 Versuchspersonen während der ersten Sammelperiode durchschnittlich 0,31 g freies Sulf. (0,38 g tot. Sulf.), während der zweiten Sammelperiode 0,35 g freies Sulf. (0,54 tot. Sulf.), während der dritten Sammelperiode 0,30 g freies Sulf. (0,48 g tot. Sulf.). Die während 36 Std. ausgeschiedene Gesamtmenge betrug 0,97 g für freies Sulf. und 1,42 g für tot. Sulf. (Acetylierungsgrad 31,6 %). Die während 36 Std. ausgeschiedene Menge an Sulfonamid betrug demnach mit 1,42 g etwa die Hälfte bezüglich der ausgeschiedenen Sulfonamidmenge bei doppelt so hoher Dosierung (3,41 g). Die entsprechenden Werte siehe Tabelle IV.

Entscheidender hinsichtlich der Beurteilung der Ausscheidung des Präparates war die Bestimmung der Sulfonamid-Clearance für Ornal. Die Clearance-Werte seien zum besseren Vergleich zusammen mit den Werten für Pallidin später aufgeführt.

Für die Bestimmung der Plasmaspiegel-Kurve von Pallidin hielten wir uns bezüglich der Dosierung an die Angaben der Hersteller. Wir verabreichten 10 Versuchspersonen am 1. Tag 1,0 g, am 2. Tag wiederum 1,0 g (jeweils 0,5 g = 1 Tabl. früh und 0,5 g abends), und am 3. Tag 0,5 g in der Früh.

Die Blutproben zur Spiegelbestimmung entnahmen wir 3 Std. nach der ersten Gabe, nach 10 Std. und am Morgen des 4. Tages.

Nach 3 Std. betrug der durchschnittliche Plasmaspiegel 2,2 mg% für freies Sulf. (Streubereich 1,05 - 4,2 mg%) und 2,4 mg% für tot. Sulf. 10 Std. nach der ersten Gabe war der durchschnittliche Spiegel auf 3,1 mg% freies Sulf. (Streubereich 1,8 - 4,5 mg%) und 3,4 mg% für tot. Sulf. angestiegen. Am Morgen des 4. Tages betrug der Spiegel 5,6 mg% für freies Sulf. (Streubereich 3,3 - 8,3 mg%) und 6,1 mg% für tot. Sulf.

Der Acetylierungsgrad betrug durchschnittlich etwa 8 %.

Bei allen Versuchspersonen wies der Verlauf der Plasmaspiegelkurve ein stetiges Zunehmen der Sulfonamidkonzentration auf.

Der Verlauf der Kurve ist aus graphischer Darstellung 3, die einzelnen Werte aus Tabelle V zu ersehen.

Gleichzeitig bestimmten wir bei 5 Versuchspersonen die im Urin ausgeschiedene Menge an Palladin (gleiche Dosierung wie bei der Bestimmung der Plasmaspiegel-Kurve). Wir sammelten den Urin während des ersten Tages (Sammelperiode 24 Std.), ebenso während des 2. Tages und während des 3. Tages, also 3 Sammelperioden zu je 24 Std. Die Berechnung der ausgeschiedenen Menge erfolgte aus dem Produkt der während 24 Std. ausgeschiedenen Urinmenge und der entsprechenden Sulfonamid-Konzentration. Während der ersten 24 Std. betrug die ausgeschiedene Menge durchschnittlich 91 mg an freiem Sulf., 121 mg für tot. Sulf. Während der 2. Sammelperiode fand sich 170 mg für freies und 230 mg für tot. Sulf. Während der 3. Sammelperiode wurden 282 mg freies Sulf. und 435 mg tot. Sulf. ausgeschieden.

Der Acetylierungsgrad betrug entsprechend dem Verhältnis von freiem Sulf. zu tot. Sulf. während der ersten Sammelperiode durchschnittlich 24,7 %, während der 2. Sammelperiode 26,0 %, in der 3. Sammelperiode 35,1 %.

Die während der drei Tage ausgeschiedene Gesamtmenge betrug 543 mg für freies Sulf. und 772 mg für tot. Sulf. Der acetylierte Anteil ist dementsprechend 29,4 % (entsprechende Werte siehe Tabelle VI).

Von insgesamt 2,5 g verabreichter Sulfonamidmenge Pallidin wurden während 3 Tagen 772 mg ausgeschieden, das sind also etwa 30 % der verabreichten Menge.

Dieser verzögerten Ausscheidung entspricht auch der Befund, dass bis zum 11. Tag nach der ersten Gabe noch messbare Konzentrationen im Urin nachweisbar waren.

Um zu prüfen, bei welcher Dosierung ein Spiegel von 10 mg% erreicht werden könnte, der von vielen Autoren als therapeutisch wirksam betrachtet wird, gaben wir 2 Versuchspersonen zusätzlich zu der oben beschriebenen Dosierung am 3. Tag auch am Abend 0,5 g Pallidin. Der durchschnittliche Spiegel für diese beiden Personen betrug am 4. Tag 8,2 mg% für freies Sulf. und 8,7 mg% für tot. Sulf. (graph. Darst. 4, Tabelle VII).

Wir erhöhten weiter bei 3 Versuchspersonen die Gesamtdosierung auf das Doppelte, d.h. wir gaben am 1. Tag 2,0 g, desgleichen am 2. Tag 2,0 g (jeweils je 1 g früh und abends), am 3. Tag in der Früh 1,0 g Pallidin. Die Plasmaspiegel betrugen dann durchschnittlich nach 3 Std. 2,9 mg% für freies Sulf., 3,0 mg% für tot. Sulf., nach 10 Std. 3,6 mg% für freies Sulf., 3,8 mg% für tot. Sulf., am 4. Tag 6,4 mg% freies Sulf., 6,8 mg% tot. Sulf. Alle werte lagen damit höher als bei der einfachen Dosierung, erreichten aber immer noch nicht den Wert von 10 mg% (graph. Darst. 5, Tab. VIII).

Im Urin fanden wir eine der Erhöhung der verabreichten Menge entsprechend vermehrte Ausscheidung. So wurden am 1. Tag durchschnittlich 140 mg freies Sulf., 210 mg tot. Sulf. ausgeschieden, am 2. Tag 310 mg freies Sulf., 510 tot. Sulf., am 3. Tag 340 mg freies Sulf., 550 mg tot. Sulf. Die Gesamtmenge für 3 Tage betrug demnach 790 mg freies Sulf., 1,28 g tot. Sulf. (acetylierter Anteil 36,7 %). Von den 5 g verabreichten Pallidins waren also nach 3 Tagen etwa 25 % wieder im Harn ausgeschieden (Tab. IX).

Die Verabreichung von 1 g Pallidin zusätzlich zu der oben erwähnten doppelten Dosierung am Abend des 3. Tages erzielte bei 5 Versuchspersonen am 4. Tag einen durchschnittlichen Spiegel von 9,0 mg% freies Sulf. und 9,7 mg% tot. Sulf., wobei bei 2 Patienten der Spiegel für freies Sulf. deutlich über 10 mg% lag (graph. Darst. 6, Tab. X).

Die Gesamtausscheidung während der 3 Tage im Urin erhöhte sich bei dieser Dosierung auf 1,46 g tot. Sulf. Die einzelnen Werte siehe Tabelle XI.

Um ein exaktes Mass für die Ausscheidungsgeschwindigkeit der beiden Sulfonamidpräparate Ornal und Pallidin zu gewinnen, bestimmten wir für beide den Clearance-Wert. Der Clearance-Wert gibt bekanntlich das Plasma-Volumen an, welches in der Zeit von einer Minute durch die Nierentätigkeit vollständig von einem in ihm vorhandenen Stoff "gereinigt", d.h. befreit würde. Die Berechnung ergibt sich aus der Formel

$$\text{ml Plasma/min} = \frac{\text{Harnkonz. in mg\% an Stoff x mal ml Harn/min}}{\text{Plasamkonz. in mg\% an Stoff x}}$$

Da es uns in erster Linie um den Vergleich der beiden Sulfonamidpräparate Ornal und Pallidin ging, begnügten wir uns mit einem näherungsweisen Clearance-Wert, indem wir auf den Katheterismus zum Sammeln der Urinportionen verzichteten. Wir wählten daher eine Versuchsanordnung, die auch ohne Katheter die Möglichkeit der Gewinnung einer ausreichenden Urinportion gewährleistete.

Zur Bestimmung des Clearance-Wertes wählten wir folgende Versuchsanordnung: Um einen genügend hohen Plasma-Spiegel zu erreichen, verabreichten wir am Tag vor der Durchführung des Clearance-Versuchs der Versuchsperson 4,5 g Ornal (am Morgen 3 g, am Abend 1,5 g) per os bzw. 2 g Pallidin (1 g am Morgen, 1 g am Abend). Der Plasma-Spiegel betrug dann am Versuchstag für Ornal etwa 10 - 15 mg%, für Pallidin 2 - 5 mg%.

Als Urinsammelperiode setzten wir einen Zeitraum von 120 Minuten fest. Die zeitliche Begrenzung der Sammelperiode war gegeben durch die Entleerung der Blase der Versuchsperson am Beginn und am Ende der Sammelperiode. Sulfonamidkonzentration und Volumen des in 120 Minuten gesammelten Urins zusammen mit der Bestimmung des Plasma-Spiegels zu Beginn und am Ende der Sammelperiode dienten zur Berechnung des Clearance-Wertes. Zur Anregung der Diurese

verabreichten wir der Versuchsperson 1250 ccm Flüssigkeit, 250 ccm vor Beginn der Sammelperiode und während der Sammelperiode im Abstand einer halben Stunde 250 ccm. Die mittels der oben angegebenen Formel berechneten Clearance-Werte betrugen bei 5 Versuchspersonen für Ornal durchschnittlich 12,45 ccm/min für freies Sulf. und 18,27 ccm/min für totales Sulf.

Die Clearance-Werte für Pallidin betrugen ebenfalls bei 5 Personen durchschnittlich 4,26 ccm/min für freies Sulf. und 6,61 ccm/min für totales Sulf. (Tab. XII).

Beim Vergleich der Clearance-Werte für die beiden Präparate geht eindeutig die verzögerte renale Ausscheidung von Pallidin im Verhältnis zu Ornal hervor.

Abschliessend sei zur Verträglichkeit und Toxizität der Präparate bemerkt, dass bei Pallidin in keinem Fall der untersuchten Personen, bei Ornal nur in einem Fall allergische Hautreaktionen auftraten. Nierenstörungen - dies stimmt überein mit der guten Wasserlöslichkeit der Acetylprodukte - oder Veränderungen von seiten des Blutbildes konnten wir nicht feststellen. Subjektive Beschwerden wie Schwindelgefühl und Brechreiz traten bei Ornal in einem Fall auf.

D. Diskussion der Ergebnisse

Angesichts der von uns durchgeführten Untersuchungen drängt sich die Frage auf, welche Bedeutung der Kenntnis der Plasmaspiegelkurve und der Nierenausscheidung eines Sulfonamidpräparates zukommt. Um dies zu beantworten, ist es notwendig, sich die Faktoren zu vergegenwärtigen, die Höhe und Verlauf der Plasmaspiegelkonzentration bestimmen. Das sind neben der Grösse der verabreichten Dosis vor allem Resorptionsgeschwindigkeit, Gleichgewicht zwischen Blutfixation und Gewebsabwanderung und Elimination durch die Niere. Die Eliminationsgeschwindigkeit durch die Niere wird bestimmt von seiten des Präparates durch sein Löslichkeits-(pH)-optimum, sein Durchdringungsvermögen zelliger Membranen und seine Bindung an die Plasmaeiweisskörper, von seiten der Niere durch deren Funktionszustand (Durchblutungsgrösse, Angebot von Wasser und harnpflichtigen Substanzen).

Angesichts dieser Vielfalt der Faktoren, die die Plasmaspiegelkurve und Nierenausscheidung eines Sulfonamids bestimmen, wird deutlich, dass wir auf Grund einer Einzelbestimmung keine Aussage über diese Faktoren machen können. So sagt z.B. ein durch eine Einzelbestimmung festgestellter niedriger Blutspiegel nichts darüber aus, ob er auf Grund einer schnellen Ausscheidung oder einer starken Gewebsabwanderung des Mittels zustande gekommen ist. Erst das Studium des Verlaufs der Blutspiegelkonzentration über mehrere Tage bei fortgesetzter Dosierung kann uns näheren Aufschluss über die Eigenschaften eines Präparates geben. So können wir mit Hilfe der Plasmaspiegelkurve auf Grund eines raschen Anstiegs der Maximalkonzentration auf eine rasche Resorption schliessen, während einem verzögerten Anstieg eine langsame Resorption zugrunde liegt. Die Art des Abfalls der Blutspiegelkurve zusammen mit der Kenntnis der Urinausscheidung und Nieren-Clearance lässt Schlüsse ziehen bezüglich der Eliminationsgeschwindigkeit.

Betrachten wir in diesem Sinne die Ergebnisse unserer Untersuchungen, so fällt in erster Linie der unterschiedliche Verlauf der beiden Plasmaspiegelkurven von Pallidin und Ornal ins Auge. Während bei Ornal der Plasmaspiegel schon nach 3 Stunden einen maximalen Wert von 12 - 20 mg% an freiem bakteriostatisch wirksamem Sulfonamid erreicht und von da an ein deutliches Fallen des Plasmaspiegels festzustellen ist, erscheint bei Pallidin nach 3 Stunden der Plasmaspiegel eben in messbaren Konzentrationen von 1 - 3 mg%, um von da ab kontinuierlich weiter anzusteigen. Stellen wir uns die Frage nach der täglichen Dosis, die notwendig ist, um den therapeutisch wirksamen Spiegel aufrecht zu erhalten (tägliche Aufbrauchdosis oder Erhaltungsdosis), so können wir auf Grund der ermittelten Plasmaspiegelkurven beider Präparate sagen, dass 1,5 g Ornal, verabreicht im Abstand von 2 Stunden, den Plasmaspiegel gut aufrecht zu erhalten vermag mit einer Konzentration von 10 - 17 mg%, durchschnittlich 14,4 mg% für freies Sulf. - bei einigen Versuchspersonen sahen wir ein leichtes Ansteigen um 1 - 2 mg% (freies Sulf.), bei anderen ein Fallen von minus 1 - minus 5 mg% -, dass bei Pallidin dagegen

bei einer Dosis von 0,5 g für 24 Stunden in jedem Fall ein bedeutendes Ansteigen des Spiegels um durchschnittlich 3,4 mg% (2 - 6 mg%) für freies Sulf. erfolgt, so dass man von einem kumulierenden Effekt sprechen kann. Diese Feststellung geht hervor bei der Betrachtung der Ornal-Plasma-Spiegelkurve aus dem Vergleich des Plasmaspiegelwertes am Ende des 1. Tages (12-Stundenwert) mit dem Plasmaspiegelwert am Ende des 2. Tages (36-Stundenwert). Die letzte Ornal-Gabe von 1,5 g liegt 12 Stunden vom 36-Stundenwert zurück. Desgleichen bei der Pallidinkurve: Wir vergleichen den Plasmaspiegelwert am Ende des 1. Tages (10-Stundenwert) mit dem Plasmaspiegel am Morgen des 4. Tages. Die letzte Gabe von 0,5 g liegt vom 4. Tageswert 24 Stunden zurück.

Übereinstimmend mit diesem Verlauf der Plasmaspiegelkurve beider Präparate verhalten sich die festgestellten Clearance-Werte. Dem kontinuierlichen Ansteigen der Plasmaspiegelkurve von Pallidin entspricht der niedrige Clearance-Wert - er beträgt mit 4,26 ccm/min für freies Sulf. und 6,61 ccm/min für totales Sulf. etwa 1/3 der Ornal-Clearance, mit 12,45 ccm/min für freies Sulf. und 18,27 ccm/min für totales Sulf. -, der ja genau dies besagt, dass der Stoff langsam aus dem Plasma eliminiert wird.

Im gleichen Sinne einer erheblich stärker verzögerten renalen Ausscheidung von Pallidin im Vergleich zu Ornal sprechen auch die Ausscheidungsquoten im Urin. So ist nach 36 Stunden bei Ornal schon etwa die Hälfte der verabreichten Menge ausgeschieden (Gesamtausscheidung 3,18 g, verabreichte Menge 6 g), während bei Pallidin nach 3 Tagen gut ein Viertel der verabreichten Menge ausgeschieden ist (Gesamtausscheidung 772 mg in 3 Tagen, verabreichte Menge 2,5 g).

Suchen wir nach einer Erklärung für die hervorstechend verschiedenen Eigenschaften der beiden Präparate, so gibt uns die stoffliche Zusammensetzung und chemische Struktur beider Präparate einen Hinweis. Während wir bei Pallidin ein substituiertes Sulfanilidodiazin vor uns haben, besteht Ornal aus 3 chemisch verschieden strukturierten Komponenten, Sulfadiazin, Sulfamerazin, Sulfaäthylthiodiazol zu gleichen Teilen. Für die verzögerte renale Ausscheidung von Pallidin, auf der letztlich die Depotwirkung des Präparates beruht, ist wohl seine Molekülstruktur verantwortlich zu machen. Bei Ornal haben wir 3 verschiedene chemische Komponenten vor uns, deren unterschiedliche Eigenschaften hinsichtlich Ausscheidung und Resorption sich gegenseitig überlagernd den endgültigen Blutspiegel ergeben. So wissen wir von Sulfaäthylthiodiazol, dass es sehr rasch resorbiert wird, hohe, kurzdauernde Blutspiegel erreicht und ebenso rasch wieder ausgeschieden wird. Sulfadiazin dagegen wird langsam resorbiert, erreicht nur mässig hohe Blutspiegel und wird ausgesprochen langsam ausgeschieden. Sulfamerazin liegt hinsichtlich Resorption und Ausscheidung zwischen beiden Präparaten. So bewirkt das Zusammenwirken dieser 3 Komponenten des Sulfonamidgemisches einen in kurzer Zeit erfolgenden, hohen Anstieg der Sulfonamidkonzentration im Plasma, die sich im Vergleich zu Spitzensulfonamiden über lange Zeit in therapeutisch wirksamen Höhen hält.

Zu dem relativ langsamen Abfall des Plasmaspiegels bei Ornal mag zusätzlich die Zubereitungsart des Präparates beitragen: Die Mikronisierung der Substanz und der Fettüberzug der Teilchen begünstigt zu einem gewissen Grade diese protrahierte Resorption.

Ein entscheidender Punkt bei der Beurteilung eines Sulfonamidpräparates ist die Frage, ob wir aus dem Verlauf und der Höhe der Plasmaspiegelkurve eine Aussage bezüglich der bakteriostatischen Wirksamkeit des Präparates machen können. Vergegenwärtigen wir uns, dass das Blut lediglich Transportmittel des aus dem Darm oder subcutanen Gewebe resorbierten Sulfonamids darstellt, so wird deutlich, dass für den bakteriostatischen Effekt nicht der Blutspiegel selbst, sondern die Gewebskonzentration von wesentlicher Bedeutung ist. Wir können aber aus dem Blutspiegel indirekt auf die Gewebskonzentration schliessen, einmal mit Hilfe der einfachen Überlegung, dass bei einer konstant anhaltenden Blutspiegelkonzentration auch im Gewebe eine gleichbleibende Sulfonamidkonzentration vorherrscht. Diese gleichbleibende Konstanz der Sulfonamidkonzentration im Gewebe über mehrere Tage, wie wir sie auch bei Ornal und Pallidin finden, hat eine stärker hemmende Wirkung auf die Bakterien als zu grosser Höhe ansteigende und rasch wieder abfallende Konzentrationen. Darauf beruht letztlich auch die Überlegenheit der neueren Kombinations- und Depot-Sulfonamide gegenüber den älteren Spitzensulfonamiden. Zum anderen müsste zur Bestimmung der Gewebskonzentration der Verteilungskoeffizient zwischen Blut und Gewebe herangezogen werden. Dieser gibt den im Gewebe erreichbaren Anteil des Sulfonamids an, wenn die Plasmakonzentration gleich eins gesetzt wird. Nun wissen wir aber, dass für die einzelnen Sulfonmidpräparate individuelle Konzentrationen in Blut und Gewebe erforderlich sind, um eine maximale Heilwirkung zu erzielen. Dies geht eindeutig aus Tierversuchen von Rentchnick hervor, bei denen die Heilwirkung verschiedener Sulfonamidpräparate, bestimmt durch die prozentuale Quote überlebender, mit Erregern infizierten Tieren, in Beziehung zur Blutkonzentration des Sulfonamids gesetzt wurde. Während wir auf diese Weise beim Tier eine exakte Möglichkeit haben, von der Blutkonzentration eines Sulfonamids auf die Heilwirkung zu schliessen, müssen wir beim Menschen die klinische Erfahrung bezüglich der Heilwirkung an die Stelle des Tierexperimentes setzen. Die Beobachtung des Krankheitsverlaufes während der Sulfonamidbehandlung zusammen mit der Bestimmung der Blutspiegelkonzentration ist die Grundlage, auf der wir die therapeutische Wirksamkeit eines Präparates prüfen können.

F. Zusammenfassung

Nach einem Überblick über die moderne Entwicklung der Sulfonamide und einer Übersicht über bisher vorliegende Ergebnisse bezüglich Resorption und Ausscheidung moderner Sulfonamidpräparate stellen wir die eigenen Untersuchungen dar: Blutspiegeluntersuchungen, Ausscheidung im Urin und Nierenclearance eines Kombinationssulfonamids, das Sulfadiazin, Sulfamerazin, Sulfaäthylthiodiazol zu gleichen Teilen enthält (Ornal) und eines Depotsulfonamids, das chemisch ein substituiertes Sulfanilidodiazin (Pallidin) darstellt.

Zur Bestimmung des Verlaufs der Plasmaspiegelkonzentration von Ornal verabreichten wir 16 erwachsenen Versuchspersonen als Initialdosis 3 g und dann im Abstand von 12 Stunden 1, 5 g innerhalb eines Zeitraumes von 36 Stunden. Die Blutentnahmen erfolgten 3, 6, 12 und 36 Stunden nach der ersten Gabe. Dabei stellten wir ein durchschnittliches Maximum der Plasmaspiegelkonzentration von 16, 6 mg% für freies, bakteriostatisch wirksames Sulfonamid nach 3 Stunden fest. Nach Erreichen des Maximums erfolgt ein allmählicher Abfall des Spiegels, der jedoch bei Verabreichung von 1, 5 g im Abstand von 12 Stunden einen durchschnittlichen Spiegel von 14, 4 mg% (freies Sulf.) nicht unterschreitet (Tab. I, Abb. 1).

Der durchschnittliche Acetylierungsgrad beträgt 4 - 10 % der Gesamtsulfonamidkonzentration.

Im Urin finden sich bei dieser Dosierung nach 36 Std. 2, 49 g freies Sulfonamid und 3, 41 g totales Sulfonamid wieder. Der Acetylierungsgrad im Urin beträgt 26, 6 %.

Von den 6, 0 g verabreichten Ornals sind also nach 36 Std. etwa die Hälfte ausgeschieden (Tab. III).

Zur Überprüfung einer möglichen Herabsetzung der Dosis erniedrigten wir bei 5 erwachsenen Versuchspersonen die Sulfonamidgaben auf die Hälfte: 1, 5 g als Initialdosis, 0, 75 g im Abstand von 12 Std. Die maximale Plasmaspiegelkonzentration für freies Sulfonamid beträgt durchschnittlich 11, 4 mg% nach 3 Std., sie fällt bis auf eine durchschnittliche Höhe von 7, 1 mg% (Tab. II, Abb. 2).

Die ausgeschiedene Urinquote bei halber Dosierung beträgt nach 36 Std. 0, 97 g an freiem und 1, 42 g an totalem Sulfonamid (Tab. IV). Das entspricht etwa der Hälfte der ausgeschiedenen Sulfonamidmenge bei doppelt so hoher Dosierung.

Für die Bestimmung der Plasmaspiegelkurve von Pallidin verabreichten wir 10 erwachsenen Versuchspersonen am 1. Tag 1, 0 g, am 2. Tag 1, 0 g (jeweils 0, 5 g früh und 0, 5 g abends) und am 3. Tag 0, 5 g in der Frühe. Die Blutproben entnahmen wir 3 Std. nach der ersten Gabe, nach 10 Std. und am Morgen des 4. Tages. Es erfolgt ein kontinuierliches Ansteigen der durchschnittlichen Plasmaspiegelwerte mit 2, 2 mg% (freies Sulf.) nach 3 Std., 3, 1 mg% nach 10 Std. und 5, 6 mg% am Morgen des 4. Tages. Der Acetylierungsgrad beträgt 8 % (Tab. V, Abb. 3).

Die im Urin ausgeschiedene Menge innerhalb von 3 Tagen beträgt 543 mg für freies Sulfonamid und 772 mg für totales Sulfonamid. Das sind etwa 30 % der innerhalb von 3 Tagen verabreichten Sulfonamidmenge. Der Acetylierungsgrad beträgt 29,4 % (Tab. VI).

Um zu prüfen, bei welcher Dosierung ein Spiegel von 10 mg% für freies Sulfonamid erreicht werden könnte, der von vielen Autoren als therapeutisch wirksam betrachtet wird, erhöhten wir die oben beschriebene Dosierung auf das Doppelte. Dabei erreichten wir bei 3 Versuchspersonen einen durchschnittlichen Plasmaspiegel von nur 6,4 mg% für freies Sulfonamid (Tab. VIII, Abb. 5).

Erst bei einer zusätzlichen Gabe von 1 g auch am Abend des 3. Tages erreichten wir einen Spiegel, der deutlich über 10 mg% für freies Sulfonamid lag (Tab. X, Abb. 6).

Um ein exaktes Mass für die Ausscheidungsgeschwindigkeit der beiden Sulfonamidpräparate zu gewinnen, bestimmten wir für beide den Nieren-Clearance-Wert. Er gibt das Plasmavolumen an, welches in einer Minute durch die Nierentätigkeit vollständig von dem in ihm vorhandenen Stoff befreit wird. Dabei stellten wir bei jeweils 5 Versuchspersonen für Ornal einen durchschnittlichen Clearance-Wert von 12,45 ccm/min für freies Sulfonamid und 18,27 ccm/min für totales Sulfonamid fest, für Pallidin 4,26 ccm/min an freiem Sulfonamid und 6,61 ccm/min für totales Sulfonamid (Tab. XII).

Tabelle I

Ornal — Plasmaspiegelkurve

Sulfonamidkonzentration des Plasmas in mg%, 3, 6, 12, 36 Std. nach der ersten Gabe bei folgender Dosierung (Normal-Dosierung):

3,0 g als Initialdosis
1,5 g nach 12 Std.
1,5 g nach 24 Std. (Stunden nach der ersten Gabe).

Dosierung:	3,0 g ↓		1,5 g ↓	1,5 g ↓				
	Freies, nicht acet. Sulf.				Gesamt-Sulf.			
Std. +	3	6	12	36	3	6	12	36
1. J. Schm.	12,3	11,4	9,8	14,9	12,4	11,6	10,0	15,8
2. F. H.	12,2	11,2	8,2	10,6	14,1	11,9	10,3	13,3
3. A. Sch. Wh.	13,2	12,1	9,4	13,7	14,3	12,9	10,0	14,7
4. A. Sch.	14,9	12,9	9,7	11,2	15,4	13,5	10,3	11,5
5. Fr. Sch.	15,1	14,4	11,5	10,7	15,4	14,8	11,8	11,5
6. M. K.	15,2	14,2	11,6	17,8	15,5	14,7	12,2	18,6
7. R. St.	15,9	14,3	12,3	17,4	16,3	15,5	13,0	19,4
8. S. B.	16,2	18,9	14,3	14,4	16,3	20,0	14,6	15,4
9. G. Schn.	15,5	14,3	13,1	17,1	17,5	14,9	14,0	19,2
10. E. G.	16,6	14,6	12,4	11,6	17,4	15,3	13,2	13,4
11. Fr. W.	17,5	16,1	11,5	11,2	19,1	17,9	13,4	13,5
12. H. B.	18,8	16,9	14,1	17,5	18,8	17,0	14,5	18,2
13. M. O.	18,9	15,4	14,4	16,8	18,9	15,4	14,4	17,8
14. M. St.	19,7	18,9	14,8	15,2	20,3	19,4	15,2	16,6
15. Th. D.	21,1	16,8	13,3	13,3	21,2	17,7	14,1	13,8
16. R. L.	23,5	20,9	17,3	16,8	23,7	21,9	18,4	17,7
Arith. Mittel	16,6	15,0	12,3	14,4	17,3	15,7	13,1	15,7
Minimaler Wert	12,2	11,2	8,2	10,6	12,4	11,6	10,9	11,5
Maximaler Wert	23,5	20,9	17,3	17,8	23,7	21,9	18,4	19,4
Durchschn. acet. Anteil in mg%	0,7	0,7	0,8	1,3				
in % vom Gesamtsulf.	4,0	4,4	6,0	8,2				

+ Zeitpunkt der Plasmaspiegelbestimmung in Stunden nach der ersten Gabe

Tabelle II

Ornal — Plasmaspiegelkurve

Sulfonamidkonzentration des Plasmas in mg%, 3, 6, 12, 36 Std. nach der ersten Gabe bei folgender Dosierung (Hälfte der Normal-Dosierung):

1, 5 g als Initialdosis
0, 75 g nach 12 Std.
0, 75 g nach 24 Std. (Stunden nach der ersten Gabe)

Dosierung: 1, 5 g ↓ 0, 75 g ↓ 0, 75 g ↓

	Freies, nicht acet. Sulf.				Gesamt-Sulf.			
Std. +	3	6	12	36	3	6	12	36
1. Th.Fr.	10, 5	9, 8	8, 8	7, 4	11, 7	11, 2	10, 3	10, 7
2. Ch.R.	9, 6	9, 4	7, 8	7, 2	10, 1	10, 5	8, 7	8, 9
3. G.Str.	10, 2	8, 4	5, 4	5, 1	10, 4	8, 8	5, 7	6, 4
4. C.S.	12, 5	11, 1	9, 2	7, 8	13, 0	11, 6	9, 9	8, 4
5. J. M.	14, 3	13, 0	10, 2	8, 2	16, 2	13, 6	11, 9	10, 1
Arith. Mittel	11, 4	10, 3	8, 3	7, 1	12, 2	11, 1	9, 3	8, 0
Minimaler Wert	9, 6	8, 4	5, 4	5, 1	10, 1	8, 8	5, 7	6, 4
Maximaler Wert	14, 3	13, 0	10, 2	8, 2	16, 2	13, 6	11, 9	10, 7
Durchschn. acet. Anteil in mg%	0, 8	0, 8	1, 0	0, 9				
in % vom Gesamtsulf.	6, 5	7, 2	10, 7	11, 2				

+ Zeitpunkt der Plasmaspiegelbestimmung in Stunden nach der ersten Gabe

Tabelle III

Ornal — **Ausscheidung im Urin**

Ausgeschiedene Menge im Urin in g im Zeitraum von 12, 12 - 24, 24 - 36 Stunden (Std. nach der ersten Gabe) bei Normal-Dosierung (siehe Plasmaspiegelkurve).

	Plasmaspiegel				freies Sulf.				Gesamt-Sulf.			
Std. +	3	6	12	36	+12+	12-24	24-36	Gesamt ++	12	12-24	24-36	Gesamt ++
1. J. Schm.	12,3	11,4	9,8	14,9	0,39	0,29	0,69	1,37	0,497	0,396	1,071	1,96
2. H. B.	18,8	16,9	14,1	17,5	0,55	0,95	0,75	2,25	0,66	1,22	0,98	2,86
3. R. L.	23,5	20,9	17,3	16,8	0,66	0,90	0,80	2,36	0,867	1,30	1,22	3,38
4. G. Schn.	15,5	14,3	13,1	17,1	0,312	0,92	1,040	2,272	0,682	1,26	1,430	3,37
5. A. H.	12,2	11,2	8,2	10,6	0,689	0,681	1,039	2,409	0,949	1,071	1,739	3,75
6. Fr. O.	18,9	15,4	14,4	16,8	0,74	0,60	1,26	2,60	0,84	0,78	1,56	3,18
7. M. K.	15,2	14,2	11,6	17,8	0,61	0,73	1,4	2,74	0,81	1,06	1,85	3,72
8. E. G.	16,6	14,6	12,4	11,6	0,816	0,917	1,154	2,887	0,946	1,417	1,754	4,11
9. H. Schm.	15,1	14,4	11,5	10,7	0,41	1,09	1,4	2,90	0,57	1,38	1,79	3,74
10. Th. D.	21,1	16,8	13,3	13,3	1,16	1,13	0,92	3,21	1,35	1,45	1,26	4,06
		Arith. Mittel			0,63	0,82	1,04	2,49	0,814	1,131	1,46	3,41
		Minimaler Wert			0,31	0,29	0,69	1,37	0,497	0,396	0,98	1,96
		Maximaler Wert			1,16	1,13	1,4	3,2	1,35	1,45	1,85	4,11
		Durchschn. acet. Anteil in g			0,184	0,311	0,42	0,91				
		in % vom Gesamtsulf.			22,2	27,4	28,7	26,6				

\+ Zeitpunkt der Plasmaspiegelbestimmungen in Stunden nach der ersten Gabe

+
+ Zeitliche Begrenzung der Sammelperioden in Stunden
+

++ Im Urin ausgeschiedene Gesamtmenge im Zeitraum von 36 Stunden

Tabelle IV

Ornal — Ausscheidung im Urin

Ausgeschiedene Menge im Urin in g im Zeitraum von 12, 12 - 24, 24 - 36 Stunden (Std. nach der ersten Gabe bei halber Dosierung (Hälfte der Normal-Dosierung)

	Plasmaspiegel				freies Sulf.				Gesamt-Sulf.			
Std. +	3	6	12	36	+ +12 +	12-24	24-36	Gesamt ++	12	12-24	24-36	Gesamt ++
1. Th.F.	10,5	9,8	8,8	7,4	0,102	0,114	0,323	0,539	0,162	0,216	0,723	1,101
2. Ch.R.	9,6	9,4	7,8	7,2	0,425	0,233	0,184	0,842	0,591	0,486	0,334	1,411
3. J.St.	10,2	8,4	5,4	5,1	0,182	0,620	0,218	1,020	0,228	0,796	0,264	1,288
4. C.S.	12,5	11,1	9,2	7,8	0,361	0,551	0,247	1,159	0,442	0,696	0,315	1,453
5. J.M.	14,3	13,0	10,2	8,2	0,513	0,250	0,517	1,290	0,528	0,569	0,785	1,882
		Arith. Mittel			0,316	0,353	0,297	0,970	0,389	0,552	0,483	1,427
		Minimaler Wert			0,10	0,11	0,18	0,5	0,16	0,21	0,26	1,1
		Maximaler Wert			0,5	0,62	0,51	1,2	0,59	0,79	0,78	1,8
		Durchschn. acet. Anteil in g			0,073	0,199	0,186	0,457				
		in % vom Gesamtsulf.			18,7	36,0	38,5	31,6				

\+ Zeitpunkt der Plasmaspiegelbestimmungen in Stunden nach der ersten Gabe

\+
\+
\+ Zeitliche Begrenzung der Sammelperioden in Stunden

++ Im Urin ausgeschiedene Gesamtmenge im Zeitraum von 36 Stunden

Tabelle V

Pallidin — **Plasmaspiegelkurve**

Sulfonamidkonzentration des Plasmas in mg%, 3, 10 Std. und am Morgen des 4. Tages nach der ersten Gabe bei folgender Dosierung(Normal-Dosierung):

1. Tag: 2 x 0,5 g
2. Tag: 2 x 0,5 g
3. Tag: 1 x 0,5 g

	Fr. Sulf.		2. T. ↓ 3. T. ↓	Gesamt-Sulf.		
Std. +	3	10	4. T.	3	10	4. T.
1. K. W.	1,05	2,4	4,4	1,05	2,4	5,5
2. W. L.	1,5	1,8	3,3	1,5	1,96	3,35
3. E. B.	1,67	1,99	6,3	1,99	2,39	6,73
4. S. P.	1,86	2,1	8,3	2,13	2,47	8,89
5. G. Z.	1,8	4,5	7,5	1,8	4,60	7,93
6. R. L.	2,2	4,2	5,3	2,2	4,2	5,86
7. Th. D.	2,4	4,5	5,1	2,67	4,7	5,1
8. F. D.	2,3	2,3	4,9	2,4	2,4	5,19
9. U. W.	3,5	3,0	5,6	3,77	3,4	6,35
10. E. I.	4,2	4,5	5,6	4,34	5,0	6,0
Arith. Mittel	2,2	3,1	5,6	2,4	3,4	6,1
Minimaler Wert	1,05	1,8	3,3	1,05	1,96	3,35
Maximaler Wert	4,2	4,5	8,3	4,34	5,0	8,89
Durchschn. acet. Anteil in mg%	0,2	0,3	0,5			
in % vom Gesamtsulf.	8,3	8,8	8,2			

\+ Zeitpunkt der Plasmaspiegelbestimmung

↓ = 0,5 g

⇓ = 1,0 g

Tabelle VI

Palladin — Ausscheidung im Urin

Ausgeschiedene Menge im Urin in g im Verlauf des 1. Tages (= 24 Stunden), des 2. Tages, des 3. Tages bei folgender Dosierung (Normal-Dosierung): 1. Tag: 2 x 0,5 g
2. Tag: 2 x 0,5 g
3. Tag: 1 x 0,5 g

	Plasmaspiegel			freies Sulf.				Gesamt-Sulf.			
Std. +	3	10	4. T.	+ +1. T. +	2. T.	3. T.	Gesamt ++	1. T.	2. T.	3. T.	Gesamt ++
1. S.P.	1,8	2,1	8,3	0,095	0,22	0,361	0,67	0,127	0,301	0,526	0,869
2. Th.D.	2,4	4,5	5,1	0,085	0,167	0,292	0,544	0,110	0,230	0,448	0,788
3. G.I.	2,4	4,5	5,6	0,101	0,143	0,244	0,488	0,140	0,217	0,415	0,772
4. G.Z.	1,8	4,5	7,5	0,099	0,151	0,253	0,503	0,125	0,182	0,395	0,702
5. R.L.	2,2	4,3	5,3	0,079	0,172	0,262	0,513	0,110	0,226	0,393	0,729
	Arith. Mittel			0,091	0,170	0,282	0,543	0,121	0,230	0,435	0,772
	Minimaler Wert			0,079	0,143	0,244	0,488	0,110	0,182	0,393	0,702
	Maximaler Wert			0,101	0,22	0,361	0,67	0,127	0,301	0,526	0,869
	Durchschn. acet. Anteil in g			0,030	0,060	0,153	0,228	0,121	0,230	0,435	0,772
	in % vom Gesamtsulf.			24,7	26,0	35,1	29,4				

\+ Zeitpunkt der Plasmaspiegelbestimmung

\+ Zeitraum der Sammelperioden: 1 Tag = 24 Std.

++ In 3 Tagen ausgeschiedene Sulfonamidmenge

Tabelle VII

Pallidin — **Plasmaspiegelkurve**

Sulfonamidkonzentration des Plasmas in mg%, 3, 10 Std. und am Morgen des 4. Tages nach der ersten Gabe bei Normal-Dosierung + 1 Tbl. am 3. Tag:

1. Tag: 2 x 0,5 g
2. Tag: 2 x 0,5 g
3. Tag: 2 x 0,5 g

	freies Sulf.		2. T. ↓	3. T. ↓	Gesamt-Sulf.		
Std. +	3	10	4. T.		3	10	4. T.
1. Fr. Sch.	3,2	3,9	7,0		3,3	4,2	7,5
2. Tr. Ch.	4,8	5,2	9,5		4,83	3,3	9,9
Arith. Mittel	4,0	4,5	8,2		4,1	4,7	8,7
Durchschn. acet. Anteil in mg%	0,1	0,2	0,5				
in % vom Gesamtsulf.	2,4	4,2	5,7				

\+ Zeitpunkt der Plasmaspiegelbestimmung

Ausscheidung im Urin

Ausgeschiedene Menge im Urin in g im Verlauf des 1. Tages (= 24 Stunden), des 2. Tages, des 3. Tages bei Normal-Dosierung + 1 Tbl. am 3. Tag.

	Plasmaspiegel			freies Sulf.				Gesamt-Sulf.			
	3	10	4. T.	+/+ 1. T.	2. T.	3. T.	Gesamt ++	1. T.	2. T.	3. T.	Gesamt ++
1. Fr. Sch.	3,2	3,9	7,0	0,11	0,38	0,48	0,97	0,153	0,402	0,630	1,185
Durchschn. acet. Anteil in g				0,043	0,022	0,150	0,215				
in % vom Gesamtsulf.				26,6		23,8	17,8				

Tabelle VIII

Pallidin — **Plasmaspiegelkurve**

Sulfonamidkonzentration des Plasmas in mg%, 3, 10 Std. und am Morgen des 4. Tages nach der ersten Gabe bei doppelter Dosierung (das Doppelte der Normal-Dosierung): 1. Tag: 2 x 1,0 g
2. Tag: 2 x 1,0 g
3. Tag: 1 x 1,0 g

	freies Sulf.		2. T. ↓↓	3. T. ↓	Gesamt-Sulf.		
Std. +	3	10	4. T.		3	10	4. T.
1. A.Z.	2,5	2,8	5,2		2,6	2,9	5,6
2. R.W.	3,0	4,2	6,6		3,1	4,2	6,8
3. B.J.	3,4	3,8	7,3		3,5	4,2	7,8
Arith. Mittel	2,9	3,6	6,4		3,0	3,8	6,8
Durchschn. acet. Anteil in mg%	0,1	0,2	0,4				
in % vom Gesamtsulf.	3,3	5,2	5,8				

+ Zeitpunkt der Plasmaspiegelbestimmung

↓ = 2 x 0,5 g

↓↓ = 2 x 1,0 g

Tabelle IX

Pallidin — Ausscheidung im Urin

Ausgeschiedene Menge im Urin in g im Verlauf des 1. Tages (= 24 Stunden), des 2. Tages, des 3. Tages bei doppelter Dosierung (vergl. Tab. VIII)

	Plasmaspiegel			freies Sulf.				Gesamt-Sulf.			
Std. +	3	10	4. T.	+ +1. T. +	2. T.	3. T.	Gesamt ++	1. T.	2. T.	3. T.	Gesamt ++
1. B. J.	3,4	3,8	7,3	0,08	0,24	0,28	0,60	0,14	0,44	0,51	1,09
2. R. W.	3,0	4,2	6,6	0,20	0,39	0,40	0,99	0,28	0,58	0,59	1,47
Arith. Mittel				0,14	0,31	0,34	0,79	0,21	0,51	0,55	1,28
Durchschn. acet. Anteil in g				0,07	0,20	0,21	0,47				
in % vom Gesamtsulf.				33,3	39,2	38,18	36,7				

\+ Zeitpunkt der Plasmaspiegelbestimmung

\+
\+ Zeitraum der Sammelperioden: 1 Tag = 24 Std.
\+

++ In 3 Tagen ausgeschiedene Sulfonamidmenge

Tabelle X

Pallidin — Plasmaspiegelkurve

Sulfonamidkonzentration des Plasmas in mg%, 3, 10 Std. und am Morgen des 4. Tages nach der ersten Gabe bei doppelter Dosierung und 2 Tbl. am 3. Tag:
1. Tag: 2 x 1,0 g
2. Tag: 2 x 1,0 g
3. Tag: 2 x 1,0 g

	freies Sulf.		2. T. 3. T.	Gesamt-Sulf.		
Std. +	3	10	4. T.	3	10	4. T.
1. E.B.	2,0	2,1	8,5	2,2	2,7	9,5
2. E.D.	2,2	2,7	6,6	2,3	2,8	7,2
3. H.O.	2,4	3,0	7,9	2,5	3,2	8,4
4. Th.F.	2,5	4,8	10,9	2,5	4,9	11,4
5. F.L.	2,6	3,6	10,9	3,7	4,1	11,7
Arith. Mittel	2,3	3,2	9,0	2,5	3,5	9,7
Minimaler Wert	2,0	2,1	6,6	2,2	2,7	7,2
Maximaler Wert	2,6	4,8	10,9	3,7	4,9	11,7
Durchschn. acet. Anteil in mg%	0,2	0,3	0,7			
in % vom Gesamtsulf.	8,0	8,5	7,2			

+ Zeitpunkt der Plasmaspiegelbestimmung

Tabelle XI

Pallidin — Ausscheidung im Urin

Ausgeschiedene Menge im Urin in g im Verlauf des 1. Tages (= 24 Stunden), des 2. Tages, des 3. Tages bei doppelter Dosierung + 2 Tabl. am 3. Tag (vergl. Tab.X).

	Plasmaspiegel			freies Sulf.				Gesamt-Sulf.			
Std. +	3	10	4. T.	+++ 1. T.	2. T.	3. T.	Gesamt ++	1. T.	2. T.	3. T.	Gesamt ++
1. E.B.	2,0	2,1	8,5	0,096	0,184	0,269	0,549	0,339	0,485	0,633	1,457
2. E.D.	2,2	2,7	6,6	0,114	0,224	0,274	0,612	0,195	0,403	0,695	1,293
3. H.O.	2,4	3,0	7,9	0,150	0,133	0,339	0,622	0,346	0,240	0,544	1,130
4. F.L.	2,6	3,6	10,9	0,144	0,252	0,396	0,792	0,517	0,563	0,766	1,846
5. Th.F.	2,5	4,8	10,9	0,187	0,403	0,558	1,148	0,264	0,584	0,768	1,616
Arith. Mittel				0,138	0,239	0,367	0,744	0,332	0,454	0,681	1,468
Minimaler Wert				0,096	0,133	0,269	0,549	0,195	0,240	0,544	1,130
Maximaler Wert				0,187	0,403	0,558	1,148	0,517	0,584	0,768	1,846
Durchschn. acet. Anteil in g				0,194	0,215	0,314	0,732				
in % vom Gesamtsulf.				58,4	47,3	46,1	49,8				

\+ Zeitpunkt der Plasmaspiegelbestimmung

+++ Zeitraum der Sammelperioden: 1 Tag = 24 Std.

++ In 3 Tagen ausgeschiedene Sulfonamidmenge

Tabelle XII
Sulfonamide - Clearance

Clearance für Ornal

	ccm/min	
	Freies Sulf.	Gesamt-Sulf.
1. W.L.	10,58	15,31
2. G.A.	11,2	15,7
3. J.E.	11,4	19,1
4. L.H.	12,6	19,50
5. A.M.	16,51	21,76
Arith. Mittel	12,45	18,27

Clearance für Pallidin

	ccm/min	
	Freies Sulf.	Gesamt-Sulf.
1. Fr.S.	3,33	8,9
2. S.Pr.	3,45	5,05
3. J.H.	4,36	5,34
4. G.W.	4,46	5,8
5. L.P.	5,7	8,0
Arith. Mittel	4,26	6,61

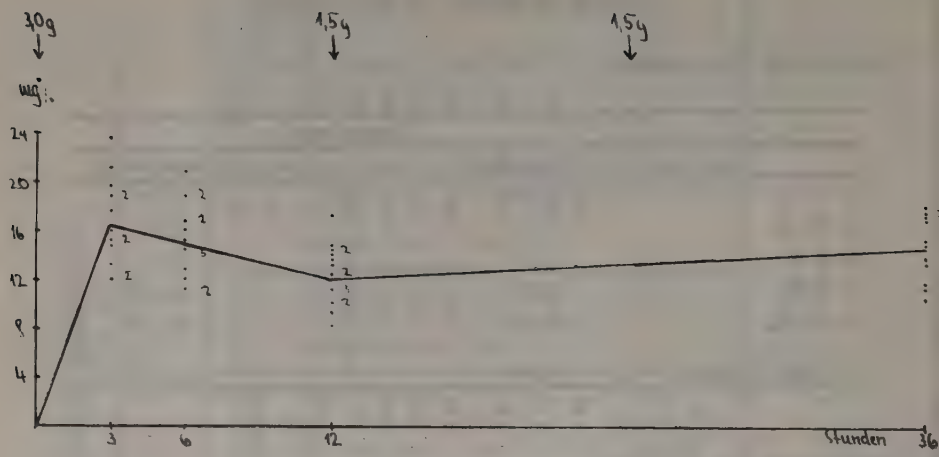


Abbildung 1: Verlauf der Plasmaspiegelkonzentration (freies Sulf.) von Ornal bei einer Dosierung von 3,0 g als Initialdosis, 1,5 g nach 12 Std. und 1,5 g nach 24 Std. Die Bestimmung der Plasmakonzentration erfolgte 3, 6, 12 und 36 Std. nach der ersten Gabe.
16 erwachsene Versuchspersonen. Die zugehörigen Werte s. Tab. I.

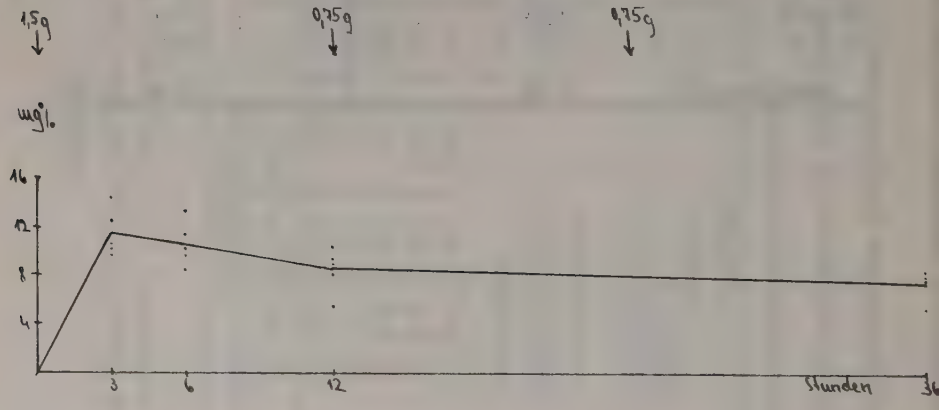


Abbildung 2: Verlauf der Plasmaspiegelkonzentration (freies Sulf.) von Ornal bei einer Dosierung von 1,5 g als Initialdosis, 0,75 g nach 12 Std. und 0,75 g nach 24 Std. Die Bestimmung der Plasmakonzentrationen erfolgte 3, 6, 12 und 36 Std. nach der ersten Gabe.
5 erwachsene Versuchspersonen. Die zugehörigen Werte s. Tab. II.

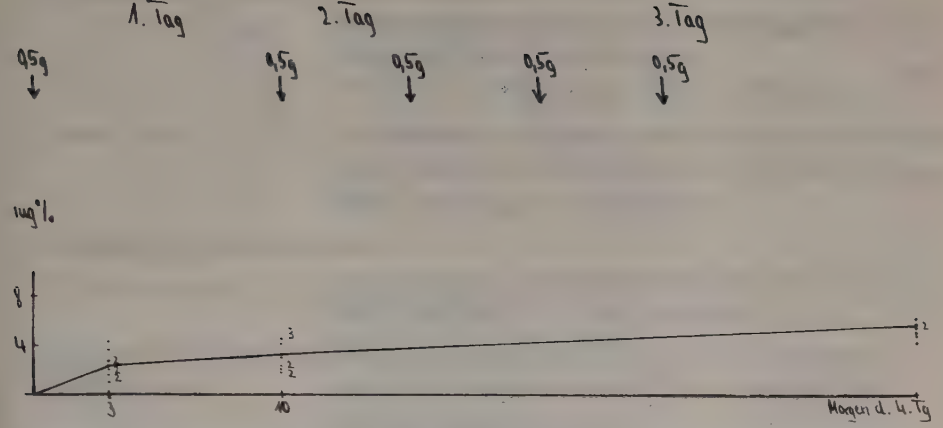


Abbildung 3: Verlauf der Plasmaspiegelkonzentration (freies Sulf.) von Pallidin bei einer Dosierung von 2 x 0,5 g am 1. Tag, 2 x 0,5 g am 2. Tag und 1 x 0,5 g am 3. Tag. Die Bestimmung der Plasmakonzentrationen erfolgte nach 3 und 10 Std. und am Morgen des 4. Tages.
10 Versuchspersonen. Die zugehörigen Werte s. Tab. V.

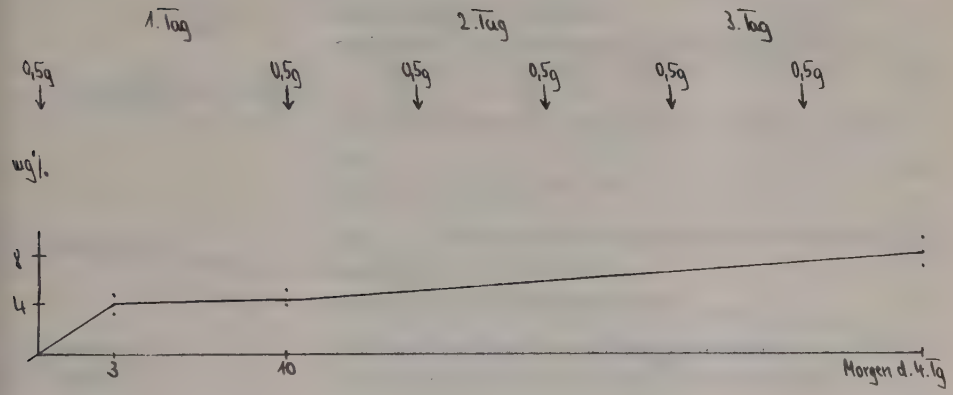


Abbildung 4: Verlauf der Plasmaspiegelkonzentration (freies Sulf.) von Pallidin bei einer Dosierung von 2 x 0,5 g am 1. Tag, 2 x 0,5 g am 2. Tag und 2 x 0,5 g am 3. Tag. Die Bestimmung der Plasmakonzentrationen erfolgte nach 3 und 10 Std. und am Morgen des 4. Tages.
2 Versuchspersonen. Die zugehörigen Werte s. Tab. VII.

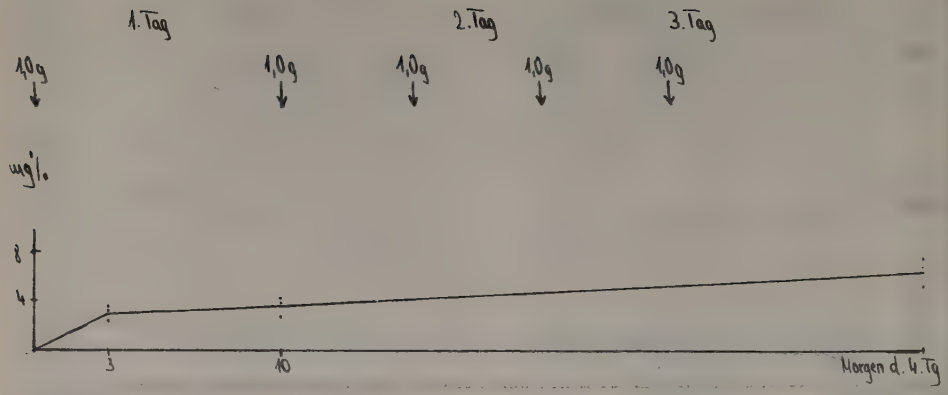


Abbildung 5: Verlauf der Plasmaspiegelkonzentration (freies Sulf.) von Pallidin bei einer Dosierung von 2 x 1,0 g am 1. Tag, 2 x 1,0 g am 2. Tag und 1 x 1,0 g am 3. Tag. Die Bestimmung der Plasmakonzentrationen erfolgte nach 3 und 10 Std. und am Morgen des 4. Tages.
3 erwachsene Versuchspersonen. Die zugehörigen Werte s. Tab. VIII.

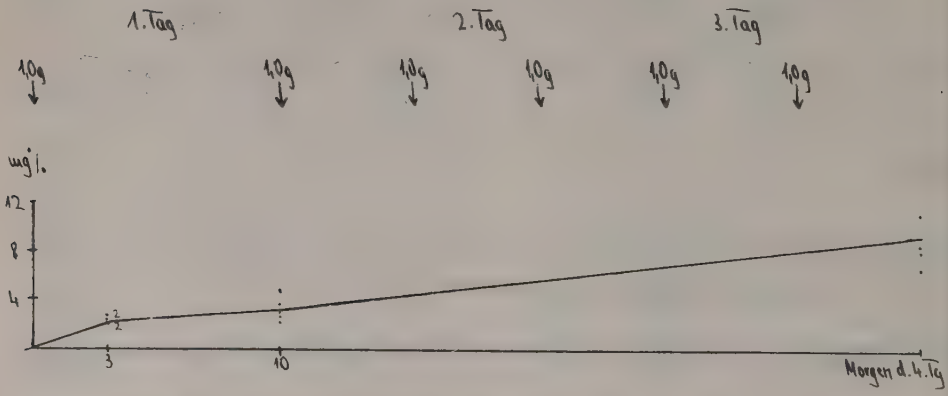


Abbildung 6: Verlauf der Plasmaspiegelkonzentration (freies Sulf.) von Pallidin bei einer Dosierung von 2 x 1,0 g am 1. Tag, 2 x 1,0 g am 2. Tag und 2 x 1,0 g am 3. Tag. Die Bestimmung der Plasmakonzentrationen erfolgte nach 3 und 10 Std. und am Morgen des 4. Tages.
5 erwachsene Versuchspersonen. Die zugehörigen Werte s. Tab. X.

SCHRIFTTUM

1. Bachmann, D., Pauly, H. und Schmidt, W.:
Erfahrungsbericht über die klin. Anwendung eines neuen Sulfonamids mit Depot-Charakter.
Dtsch. med. Wschr. 1958, 1494 u. 1496-1500

2. Bauer, K. M.: Zur Therapie der Harnwegsinfektionen mit einem neuen oral anwendbaren Depotsulfonamid (Sulfaperlongit).
Dtsch. med. J. 9, 6 : 340 (1958)

3. Beeuwkes, H. und H. de Vries:
Die Anwendung von Sulfamethoxypyridazin bei Cystopyelonephritis.
Praxis 47, 21 : 522 (1958)

4. Bischoff, R. J.: The use of a New Sustained-release Antibakterial Agent in General Practice.
Antibiotic. Med. clin. Therap. 3, 6 : 399 (1956)

5. Bunge, R.: Die Indikation der Sulfonamid-Antibiotika "Bayer" sowie ihre Kombinationen.
Sonderdruck aus Ther. Berichte 26, 195, 1954

6. Clapper, W. E. und Plank, L.:
Blood and urine concentrations of sulfamethoxypyridazine in hospital patients.
Antibiotic. and Chemother. 8, 461-469 (1958)

7. Dennig, H. und Waltz, H.:
Chemotherapie mit einem neuen, langwirk. Sulfonamid.
Med. Klin. 1958, 419 - 421

8. Domagk, G.: Entw. d. Chemotherapie in den letzten 25 Jahren und Ausblick in die Zukunft.
Münch. med. Wschr. 100, 1958

9. Domagk, G.: Twenty-five years of sulfonamidetherapy.
Am. New York Acad. Sci. 69, 380-384 (1957)

10. Dutz, H., Krautwald, A. und Kretzschmar, G.:
Über die renale Ausscheidung einiger Sulfonamidpräparate (2-Sulfanilamido-4, 6-dimethylpyrimidin, 6-Sulfanilamido-2, 4-dimethylpyrimidin, Sulfapyridin).
Z. inn. Med. 9, 387-393 (1954)

11. Ehrenreich, P. und H. Haschek:
Erfahrungen mit einem neuen Sulfonamid (2-Sulfanilamido-di-methoxy-triazin) bei der Behandlung von Harninfektionen.
Wien. klin. Wschr. 68, 3 : 45 (1956)

12. Eisenmann, R. : Vergleichende Untersuchung über die Wirkungseigenschaften verschiedener Sulfonamide.
Med. Wschr. 5, 630-633 (1951)

13. Essellier, A.F., Hunziker, H. und Goldsand, R. :
Klin. Erfahrungen mir Orisul, einem langwirkenden Sulfonamid.
Schweiz. med. Wschr. 1958, 813 - 817

14. Farquhar, J.D. : Evaluation of Sulfaäthylthiodiazole (SETD) in common infections states in Children.
J. Pediatr. 50, 2 : 190 (1957)

15. Finland, M., Jones, W., Ziai, M. und Mitarb. :
Sulfamethoxypyridazine. Concentrations in blood and urine during oral administration of various dosages.
Amer. J. Med. Sci. 234, 505 - 516 (1957)

16. Fleischhacker: Standard-Behandlung innerer Krankheiten mit Sulfonamiden, Antibiotica, Kortison.
Monatskurse für die ärztl. Fortb. 5, 201 (1959)

17. Foerster, D., Martin, W., Guckin, Mc. u. Mitarb. :
Concentrations in blood of sulfaethylthiadiazole, sulfamethoxypyridazine, sulfadiazine after oral administration.
Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. 31, 678-683 (1956)

18. Foltz, E.L., Swintosky, I.V. and Robinson, M.J. :
Absorption, distribution and fate of sulfaethylthiodiazole administered orally and intravenously.
Fed. Proc. 15 : 422, 1956

19. Goldhammer, H. : Das Sulfonamid 3-(p-Amino-benzolsulfonamido) -2-phenyl-pyrazol. Pharmakologische und klinische Eigenschaften.
Dtsch. med. Wschr. 1958, 1488 und 1491-1494

20. Graser, V. : Klinische und experimentelle Untersuchungen über den Sulfathioharnstoff (Badional).
Z. inn. Med. 4, 468 - 482 (1949)

21. Hanslik, L. und Poppe, A. :
Klinischer Erfahrungsbericht über ein neues, langwirkendes Sulfonamid (Sulfamethoxypyridazin, Lederkyn). Münch. med. Wschr. 1958, 1704 - 1705

22. Harris, P., Riley, D. und Knight, V. :
Sulfamethoxypyridazine in urinary tract infections. Arch. Int. Med. 100, 701 - 708 (1957)

23. Heilmeyer, L. und Walter, A. M. :
Sulfonamide und Antibiotica. Almanach f. d. ärztl. Fortbildung S. 207 - 232 (1956)

24. Heinle, E. : Blut- und Urinspiegelwerte unter Supronalum-Therapie. Z. Hautkrkh. 7, 321 - 323 (1949)

25. Hohendorf, I. : Die Behandlung urologischer Infektionen mit Sulfonamiden.

26. Jackson, George Gee: Sulfamethoxypyridazin. Current-Therapeutics

27. Jackson, G. und Grieble, H. :
Prolonged treatment of urinary-tract infections with sulfamethoxypyridazine. New England J. Med. 258, 1 - 7 (1958)

28. Jackson, G. und Grieble, H. :
Sulfamethoxypyridazine: pharmacological observations and clinical use in the treatment of urinary tract infections. Ann. New York Acad. Sci. 69, 493 - 500 (1957)

29. Javelier, A. : Sur quelques applications d'un nouveau sulfamide: la sulfaméthoxypyridazine. Sem. Hosp. Paris 35, 51 - 52 (1959)

30. Jones, F. und Finland, M. :
Sulfamethoxypyridazine and sulfachloropyridazine. Ann. New York Acad. Sci. 69, 473-484 (1957)

31. Kimmig, J. : Vergleichende klinische und tierexperimentelle Untersuchungen von Sulfonamidgemischen aus der Reihe der Sulfadiazine und Sulfathiadiazole. Wien. med. Wschr. 1950, 85 - 88

32. Klarer, J. : Über die chem. Grundlagen der neuen Sulfonamidpräparate Marbadal und Supronal.
Dtsch. med. Wschr. 1947, 670 - 671

33. Knick, Bernh. : Zum klinischen Wirkungsbereich moderner Sulfonamide der Sulfanilidodiazinreihe.
Münch. med. Wschr. 102. Jahrgang 1960 Nr. 33 (S. 1150-1553)

34. Knörr, K. und Röttger, H. :
Dosierung von Supronalum auf Grund quantitativer Bestimmungen im Blut und Gewebe.
Dtsch. med. Wschr. 1949, 354 - 356

35. Lang, W. : Kombinations- und Depotsulfonamide.
Monatskurse f. ärztl. Fortbildung 9. Jahrg. Nr. 5 Mai 1959

36. Lapp, Ch. : Etude de la anetique et de l'elimination et du transit de l' acétyl-gantrisine (acétyl-sulfisoxazol) II.
Clin. chim. acta (Amsterd.) 2, 548-559 (1957).

37. Lehr, D. : Der gegenwärtige Stand der Sulfonamidtherapie.
Sonderdruck aus Ther. Berichte 26, 158, 1954

38. Lehr, D. : Comparative merits of 3,4-dimethyl-5-sulfanilamido-isoxazole (Gantrisin) and a sulfapyrimidine triple mixture (An evaluation of properties important at the bedside).
Antibiotics a. Chemother. 3, 71-93 (1953)

39. Lindenschmidt, Th. -Otto und Beyland, Ilse:
Badional und Eleudronkonzentrationen im Serum und Urin bei verschiedenen Applikationsarten und ihre Bedeutung für die Therapie.
Zeitschr. f. klin. Medizin S. 587 - 598

40. Loop, Werner: Die Sulfapyrimidine.
Wissensch. Beiblatt zur Materia Medica Nordmark.

41. Nabert-Bock, G. : Bakt. Untersuchungen über eine neue Sulfonamidkombination.
Arzneimittelforschung 8, 2 : 79 (1958)

42. Neipp, L., Padowetz, W., Sackmann, W. und Mitarb. :
Experimentelle Untersuchungen über neue Sulfonamidderivate unter besonderer Berücksichtigung der Beziehungen zwischen Blutkonzentration, Intensität und Dauer der Heilwirkung.
Schweiz. med. Wschr. 1958, 835-839 u. 858-863

43. Nichols, R. und Finland, M. :
Absorption and excretion of sulfamethoxypyridazine: a new, long, acting antibacterial sulfonamide.
J. Labor. a. Clin. Med. 49, 410-421 (1957)

44. Portwich, F. und Büttner, H. :
Sulfonamidkonzentrationen im Serum nach Verabreichung kombinierter Sulfonamide.
Arch. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 229, S. 75-81 (1956)

45. Portwich, F. und Büttner, H. :
Über die Beeinflussung der Tubulusfunktion bei der Nierenausscheidung des 4-Sulfanil-amido-2, 6-dimethyl-pyrimidins.
Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 229, 513 - 519 (1956)

46. Portwich, F., Büttner, H. und Paulini, J. :
Über die Ausscheidung des 6-Sulfanilamino-2, 4-dimethyl-pyrimidine und seines Acetylderivates durch die gesunde, menschliche Niere.
Arch. Exper. Path. und Pharm. 227, 123-128 (1955)

47. Prlina, M., Dahlen, Carl P. und Bischoff, Arthur J. :
Sulfamethoxypyridazine, a new sulfonamide for urinary infections.
Antibiotic Med. 5, 242 - 250 (1958)

48. Pryles, V. and Finland, M. :
N^1-Acetyl-Sulfamethoxypyridazine: Concentrations in Blood and urine during oral Administration and comparisons with Sulfamethoxypyridazine.
Amer. J. Med. Sciences 235, 5 : 555 (1958)

49. Quattrin, N., Brancaccio, A. und Jacono, G. :
Su alcuni peculiari caratteristische farmaco-cinamiche della sulfametossipiridazina.
Rass. Fisiopat. 30, 101 - 118 (1958)

50. Raschke, G. : Über Erfahrungen mit Sulfadimethyloxazol unter Berücksichtigung intestinaler Infektionen.
Wschr. f. Klinik u. Praxis J. 55, Nr. 35 (1960), 1548 - 1550

51. Rentchnick, P. : Nouveaux sulfamidés et sulfamidés-retard.
Schweiz. med. Wschr. 88, Nr. 15, 362 - 368 (1958)

52. Rhodes, R. E. and Mc. Caughan, I. :
Sulfaethylthiodiazole: Invivo and in vitro evaluation.
inpress, Antibiot. Chemo.

53. Roepke, R., Maren, H. und Mayer, E. :
Experimentelle Untersuchungen über Sulfamethyoxy-pyridazine.
Ann. New York Acad. Sci. 69, 457 - 472 (1957)

54. Röttger, Hans: Nierenausscheidung u. Acetylierungsgrad des 6-Sulfanil-amido-2, 4-dimethylpyrimidins (Aristamid).
Ther. Gegenw. 89, 419 - 423 (1950)

55. Sanchez, Ruiz Fr., Sanchez, Ruiz A. und Mitarb. :
The use of sulfamethoxypyridazine (Kynex) in the treatment of infections diseases.
Antibiot. Med. 5, 437 - 444

56. Scheerer, A. : Sulfaperlongit, ein Depotsulfonamid, bei Erkrankungen auf dem Gebiet der inneren Medizin.

57. Schnitzer, R. J., de Lorenzo, W. F., Grunberg, E. und Russomanno, R. :
Chemotherapeutic Studies with 2, 4-dimethoxy-6-sulfanilamido-1, 3-diazine (Madribon).
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 99, 2 : 421 (1958)

58. Schoog, M. : Zur Resorption und Ausscheidung von Sulfamethoxypyridazin (Lederkyn).

59. Schwartz, M. : Sulfonamid-Blutspiegeluntersuchungen nach der Methode von Marshall und Bratton unter besonderer Berücksichtigung von Eleudron, Supronalum und Protocid.
Ärztl. Wschr. 1950, 757 - 760

60. Seeliger, I. : Erfahrungen mit einem neuen Sulfonamidkombinationspräparat Disulfazin.
Wien. klin. Wschr. 70, 20 : 375 (1958)

61. Sheth, U. K., Kulkarini, B. S. und Kamath, P. G. :
Sulfamethoxypyridazine, a New Long-Acting Sulfonamide. A Study of Blood Levels in Adults with different Dose Schedules.
Antibiotic. Med. Clin. Therap. 5, 10 : 604 (1958)

62. Svec, Floyd, Rhoads, P.S. und Rohr, J. :
A new sulfonamide(gantrisin). Studies on solubility, absorption and excretion.
Arch. int. Med. 85, 83 - 90 (1950).

63. Swintosky, v., J., Robinson, J. und Mitarb. :
Sulfaethylthiadazole. I. Interpretations of human blood level concentrations following oral doses.
J. Americ. Parmaceut. Assoc., Scient. Ed., 46, 399 - 403 (1957)

64. Swintowsky, v., J., Robinson, M. und Foltz, L. :
Sulfaethylthiadiazole II. Distribution and disappearance from the tissues following intravenous injections.
J. Americ. Rharmaceut. Assoc., Scient. Ed., 46, 403 - 411

65. Swintowsky, v., J., Foltz, E., Bondi, A. und Mitarb. :
Sulfaethylthiadiazole III. Kinetics of absorption, distribution and excretion.
J. Americ. Pharmaceut. Assoc., Scient. Ed., 47, 136 - 141 (1958)

66. Torres, Ruiz, A. : Über "langwirkende" Sulfonamide (Orisul).
Münch. med. Wschr. 1958, 1611 - 1615

67. Viek, N., Campbell, E. W., Gislason, G. J. und Bondi, A. :
Sulfaäthylthiodiazole (SETD) Therapy for simple and complicated urinarytract infections.
J. Urol. 77, 5 : 777 (1957)

68. Walter, A. M. : Moderne Sulfonamide und Sulfonamidkombinationen.
Ärztl. Wschr. 8, 643 (1953)

69. Walter, A. M. : Bakteriostatische Wirksamkeit und Pharmakodynamik der neuen Sulfonamide.

70. Wild, H. und Driesen, W. :
Klinische und pharmakologische Erfahrungen mit dem neuen Sulfonamidpräparat Supronalum.
Dtsch. med. Rdsch. 3, 31 - 44 (1949)

71. Zikria, A., Lasagna, L. und Mc. Cann, W.:
The relative improtance of blood and urinary concentrations of sulfonamide in the treatment of urinary tract infections. A comparison of sulfisoxazole (Gantrisin) and sulfamethoxypyridazine (Kynex, Midicel) in man and rat.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 103, 117 - 124 (1958)

Herrn Professor Schwiegk danke ich für die Bereitwilligkeit, die für die Dissertation notwendigen Untersuchungen in seiner Klinik durchführen zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dozent Oberarzt Lang für die wissenschaftlichen Anregungen und die kritische Durchsicht der Arbeit.

Frau Wiemer sei für die liebenswürdige Einführung in die Technik der Bestimmungsmethoden gedankt.

LEBENSLAUF

Ich, Siegfried Preuschoff, wurde am 10. April 1937 in Falkenstein (Vogtl.) als Sohn des Studienprofessors Leo Preuschoff und seiner Ehefrau Ilse, geb. Lorenz, kath. Konfession geboren.

Von September 1943 bis Februar 1944 besuchte ich die Volksschule in Augsburg, von März 1944 bis Juli 1947 infolge Evakuierung nach Falkenstein die dortige Volksschule, von 1947 bis 1956 das Humanistische Gymnasium St. Stephan in Augsburg, an dem ich im Juli 1956 die Reifeprüfung ablegte.

Im anschliessenden Wintersemester 1956 schrieb ich mich an der Universität München für das Medizinstudium ein. Nach dem 5. Semester bestand ich dort das Physikum und verbrachte auch die folgenden klinischen Semester in München.

Das medizinische Staatsexamen bestand ich nach dem Wintersemester 1961/62 an der Universität in München am 13. 6. 1962.